

## Perspectivas en holoprosencefalia

Drs. Natan Haratz-Rubinstein\*, Ana Monteagudo\*, Ilan E. Timor-Tritsch\*, Rafael Tineo\*\*

\*Centro Médico Presbiteriano de la Universidad de Columbia. Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
División de Ultrasonido. Nueva York, EUA

\*\*Maternidad Concepción Palacios Caracas, Venezuela.

### RESUMEN

*La holoprosencefalia es una anomalía del desarrollo del cerebro anterior o prosencéfalo causada por una falla en su normal división durante la cuarta semana de gestación (post-ovulatoria). Esta falla es probablemente originada por una alteración en la inducción de este proceso por parte del mesénquima precordial a consecuencia de la acción de fuerzas genéticas, mecánicas o ambientales. El mesénquima precordial también es responsable del desarrollo normal de las estructuras óseas de la línea media facial, por lo que comúnmente la holoprosencefalia se asocia con diversos grados de dismorfismo facial que incluyen ciclopia, etmocefalia, cebocefalia y otras alteraciones menos severas.*

*El diagnóstico prenatal de esta patología es posible a través del estudio ultrasonográfico del feto tan temprano como la 10-11 semanas de gestación (post-menstrual). El hallazgo más sugestivo de holoprosencefalia es la demostración de un ventrículo cerebral único, el cual adopta forma de hoz o U invertida y carece del "eco medio" normalmente formado por el falx cerebral y la fisura interhemisférica. Otras alteraciones asociadas con la holoprosencefalia, tales como polidactilia, microcefalia, anomalías cardiovasculares o renales y defectos de la pared abdominal anterior, deben ser cuidadosamente descartadas.*

*El pronóstico es generalmente sombrío ya que la mayoría de los casos mueren al nacer o tienen retardo mental de severidad variable.*

**Palabras claves:** Holoprosencefalia. Diagnóstico pre-natal

### SUMMARY

*Holoprosencephaly is a complex developmental*

*anomaly of the forebrain or prosencephalon caused by a failure in its normal cleavage during the fourth gestational week (post-ovulatory). This failure is probably due to an alteration in the induction of this process by the prechordal mesenchyma affected by genetic, mechanic or environmental forces. The prechordal mesenchyma is also responsible for the normal development of the bony structures of the facial midline. Therefore, holoprosencephaly is usually associated with different grades of facial dysmorphism including cyclopia, ethmocephaly, cebocephaly and other less severe facial alterations.*

*Prenatal diagnosis of this pathology is possible through ultrasound as early as the 10-11 gestational week (post-menstrual). The most suggestive feature is the presence of a single cerebral ventricle that adopts a "sickle" or "inverted U" shape, lacking the midline echo normally formed by the falx cerebri and the interhemispheric fissure. Other associated anomalies include polydactyly, microcephaly, cardiovascular, renal and anterior abdominal wall defects.*

*Prognosis is poor with the majority of the newborns dying within hours to days after birth. Those who survive usually have mental retardation of variable severity.*

**Key words:** Holoprosencephaly. Prenatal diagnosis

### INTRODUCCION

La holoprosencefalia es una anomalía del desarrollo del prosencéfalo (cerebro anterior), derivada de una falla en su división durante el período embrionario. Esta condición se caracteriza principalmente por una ausencia en la separación de

los hemisferios cerebrales y de las estructuras diencefálicas de la línea media, con un amplio espectro de severidad (1). Diferentes grados de dismorfismo facial se asocian comúnmente con esta patología, incluyendo ciclopi, etmocefalia, cebocefalia, labio leporino medio y otras alteraciones menos severas (2). Otros términos tales como arrinencefalia, enfatizando la ausencia de estructuras olfatorias comúnmente encontrada en estos casos (3), y holotelencefalia (4), han sido utilizados para denominar esta condición.

### **Incidencia**

La incidencia de la holoprosencefalia varía dependiendo del momento en que es estudiada, desde 40 por cada 10 000 abortos (5) hasta 0,63 por cada 10 000 nacidos vivos (1 en 16 000) (6). Esta disminución denota que la mayoría de los embriones o fetos con holoprosencefalia están destinados a ser "eliminados" a medida que avanza la edad gestacional. Es importante mencionar que la incidencia de 0,63 por 10 000 nacidos vivos mencionada por Roach y col. (6), toma en cuenta únicamente aquellos recién nacidos sin alteraciones cromosómicas, por lo que probablemente la incidencia real de esta patología es aún mayor. Así mismo, también es posible que formas más leves de esta anomalía no sean reconocidas al nacer, escapando de los estudios epidemiológicos y contribuyendo por lo tanto al subregistro.

### **Embriología**

Durante la cuarta semana gestacional (post-ovulatoria), el cierre del neuroporo rostral y la fusión de los pliegues neurales en la región craneal embrionaria, resultan en la formación de las tres vesículas cerebrales primarias a partir de las cuales se desarrolla el cerebro. Estas vesículas se denominan cerebro posterior o rombencéfalo (7).

El prosencéfalo es la más rostral de estas tres vesículas y da paso a la formación de los hemisferios cerebrales y estructuras diencefálicas tales como la neurohipófisis, tálamos, tercer ventrículo y bulbos olfatorios (7,8).

La holoprosencefalia resulta de una falla en la división del prosencéfalo durante la 4ta semana post-ovulatoria (9), probablemente debido a una alteración en la inducción de este proceso por parte del mesénquima precordial interpuesto entre el techo de la boca y el prosencéfalo (8). El mesénquima

precordial también es responsable del desarrollo normal de las estructuras óseas de la línea media facial, de manera tal que cualquier interferencia con la actividad normal del mismo, ya sea mecánica, genética o ambiental, tendrá como consecuencia no sólo una división anormal del cerebro anterior, sino también una falla en el desarrollo de la cara, generando alteraciones tales como la ciclopi, etmocefalia, cebocefalia, labio leporino medio, etc. (10)

### **Etiología**

La holoprosencefalia humana es etiológicamente heterogénea de manera tal que diversos mecanismos pueden ser causantes del mismo defecto.

La mayoría de estos casos ocurre en forma esporádica, en presencia de cromosomas "normales" (riesgo de recurrencia 6 %) (1,11). Qué porcentaje de estos cromosomas "normales" en realidad representan microdeleciones o duplicaciones no detectables con las técnicas actuales está por determinarse. Sin embargo, es innegable que existe un porcentaje significativo de asociación con ciertas aberraciones cromosómicas, siendo la trisomía 13 la más frecuente (riesgo de recurrencia < 1%). En la presencia de una translocación balanceada en uno de los progenitores el riesgo de recurrencia puede ser del 12 al 30% (12).

Berry y col. (12) encontraron en 38 fetos con holoprosencefalia entre 16 y 36 semanas post-mensuales, 27 con cariotipo normal (71%) y 11 con cariotipo anormal (29%). De los fetos con cariotipo anormal, la mayoría (72,7%) correspondieron a trisomía 13. Esta asociación entre la trisomía 13 y la holoprosencefalia ha sido reportada por múltiples investigadores (13-15), los cuales también han descrito una clara relación, con cifras que varían entre 39% (13) y 78% (14).

Otras alteraciones cromosómicas que han sido encontradas en casos de prosencefalia son: trisomía 18 (16), deleciones en los cromosomas 13 y 18 (17,18) y triploidías 69, XXX y 69, XXY (19).

En ciertos grupos familiares, la holoprosencefalia puede ser heredada en forma autosómica recesiva, así como también en forma autosómica dominante con penetración incompleta y expresión variable (riesgo de recurrencia: 29-35%) (11,19a).

Algunos factores han sido relacionados con la presencia de holoprosencefalia en humanos. Clásicamente, los hijos de madres diabéticas se consideraban

a riesgo (1%) de tener esta anomalía, con una incidencia 200 veces mayor que la población general (20). Sin embargo, más recientemente, otros autores (21) han puesto en duda la posibilidad de una relación definitiva entre la diabetes materna y la ocurrencia de holoprosencefalia.

La ingesta materna de alcohol, con niveles sanguíneos elevados durante un período embrionario específico, podría estar relacionada con esta malformación severa (22).

Otros teratógenos humanos tales como quinina, ácido retinoico, compuestos salicilados, difenilhidantoína, cortisona, alcaloides del *Veratrum californicum*, citomegalovirus, rubeola, etc., han sido reportados en forma anecdótica en relación con la holoprosencefalia. Mayor evidencia es necesaria para establecer una relación causa-efecto definitiva (23).

#### Patología y anomalías asociadas

En la holoprosencefalia el cerebro anterior o prosencéfalo falla en su división sagital, transversal y horizontal, alterando la formación de los hemisferios cerebrales, telencéfalo y diencéfalo, y bulbos olfatorios y ópticos, respectivamente.

La clasificación más comúnmente utilizada, aun hoy en día, es la propuesta por DeMyer y Zeman (24) en 1963, la cual establece un espectro de severidad decreciente en la división normal de las estructuras mencionadas. Así, se establece la holoprosencefalia alobar, semilobar y lobar.

La holoprosencefalia alobar se caracteriza por un cerebro sin división interhemisférica y por lo tanto monoventricular. Los tálamos y cuerpos estriados están fusionados (Figura 1). Los tractos y bulbos olfatorios, así como el cuerpo caloso y el cavum del septum pelúcido están ausentes. En general no existen cuernos anteriores o inferiores de los ventrículos laterales y no hay tercer ventrículo debido a fusión de los tálamos.

En 1977, DeMyer (25) también sub-dividió la variedad alobar en 3 categorías dependiendo del grado de cobertura del techo ventricular por parte de la corteza cerebral. En el tipo “panqueca”, los núcleos basales y tálamos permanecen fusionados en la línea media, aplastados en la base de la cavidad ventricular. No hay corteza cerebral alguna recubriendo el monoventrículo. En el tipo “copa”, los tálamos son ligeramente más prominentes y más tejido cerebral se encuentra en la zona posterior. En



Figura 1. Corte transversal a nivel del cerebro de un feto de 19 semanas con holoprosencefalia alobar. (T). Tálamos fusionados en la línea media. (V). Ventrículo cerebral único (monovertrículo). Nótese la ausencia de fisura interhemisférica y falx cerebral. (C). Corteza cerebral recubriendo al monoventrículo.

el tipo “pelota”, existe un manto de corteza cerebral que cubre por completo al monoventrículo.

En la holoprosencefalia semilobar existen hemisferios cerebrales rudimentarios y a pesar de que la fisura interhemisférica nunca es completa, puede estar en parte presente en la zona posterior o dorsal del cerebro. Generalmente, los cuernos posteriores u occipitales de los ventrículos laterales están separados. Puede existir un cuerpo caloso rudimentario.

En la holoprosencefalia lobar la alteración es más sutil. Los hemisferios cerebrales pueden ser de tamaño normal. La fisura interhemisférica está usualmente presente desde el occipucio hasta la porción anterior de los lóbulos frontales (siendo superficial en esta última). Existe una buena separación de los cuernos posteriores u occipitales, pero la circunvolución del cuerpo caloso y los ventrículos laterales muestran aún diversos grados de fusión con ausencia del septum pelúcido.

En las formas alobar y semilobar, el techo de la cavidad ventricular, la tela coroidea, normalmente envuelta dentro del cerebro, puede protruir entre la convexidad cerebral y el cráneo para formar una estructura quística denominada “saco dorsal” (24,26).

Como hemos mencionado anteriormente, el mesodermo precordial participa no solamente en la normal división de las estructuras prosencefálicas, pero también en el desarrollo de la línea media

## HOLOPROSENCEFALIA

facial. De allí la conocida asociación entre la holoprosencefalia y las anomalías craneofaciales (1,2,10,23,27,28).

Junto con el desarrollo del cerebro, la prominencia frontonasal, que incluye derivados del mesodermo precordial y de la cresta neural, migra para interponerse entre las prominencias maxilares. Esta prominencia central es precursora de las estructuras de la línea media facial incluyendo la crista galli, etmoides, vomer, septum cartilaginoso, huesos nasales y premaxilares, incisivos maxilares y tejidos blandos de la frente, nariz y prolabio (27). Por lo tanto, es fácil comprender por qué en muchos casos de holoprosencefalia (aproximadamente 80%) “la cara predice al cerebro”, frase acuñada por DeMyer y Zeman en 1964 (2).

Clásicamente, las anomalías craneofaciales asociadas con la holoprosencefalia han sido clasificadas de la manera expuesta en el Cuadro 1.

La ciclopia es la alteración craneofacial más severa y se caracteriza por globos oculares y órbitas total o casi completamente fusionadas. Las estructuras nasales están ausentes y puede existir una probosis en la línea media, por encima del globo

ocular (Figura 2).

La etmocefalia es la menos común de los tipos más severos. Se parece a la ciclopia pero las órbitas están separadas, aunque con un hipotelorismo extremo. Una probosis única o doble se encuentra entre los ojos. Hay ausencia de las estructuras nasales y premaxilares. Como en la ciclopia, no hay labio leporino.

En la cebocefalia se encuentra una nariz pequeña y aplanada con un orificio nasal único. Las órbitas son pequeñas e hipotelóricas. Las estructuras premaxilares y el septum nasal están ausentes.

En general, entre las anomalías faciales más severas, su frecuencia es inversamente proporcional a su severidad (23).

En el extremo menos severo del espectro facial holoprosencefálico se encuentran anomalías tales como la arrinencefalia (tractos y bulbos olfatorios ausentes), microcefalia leve, hipotelorismo leve, labio leporino lateral e incisivo central superior único (23).

Más recientemente, Elias y col. (27), propusieron una modificación de esta clasificación manteniendo

Cuadro 1  
Anomalías craneofaciales asociadas con la holoprosencefalia.

Tipo facial	Características principales	Cerebro
I. Ciclopia	Monoftalmia media; anoftalmia; probosis por encima del globo ocular presente o ausente	Holoprosencefalia alobar
II. Etmocefalia	Hipotelorismo ocular con probosis ubicada entre las dos órbitas	Holoprosencefalia alobar
III. Cebocefalia	Hipotelorismo ocular; nariz con orificio nasal único terminado en dedo de guante	Usualmente holoprosencefalia alobar
IV. Labio leporino medio	Hipotelorismo ocular; nariz aplanada; labio leporino medio	Usualmente holoprosencefalia alobar
V. Dismorfismo facial menos severo	Características variables incluyendo hipotelorismo ocular o hipertelorismo; nariz aplanada; labio leporino unilateral o bilateral; dismorfismo facial mínimo en algunos casos	Holoprosencefalia semilobar o lobar.

Adaptado de: Cohen MM. Perspectives on holoprosencephaly; Part III. Spectra, Distinctions, Continuities, and Discontinuities. *Am J Med Genet* 1989;34:271-288.

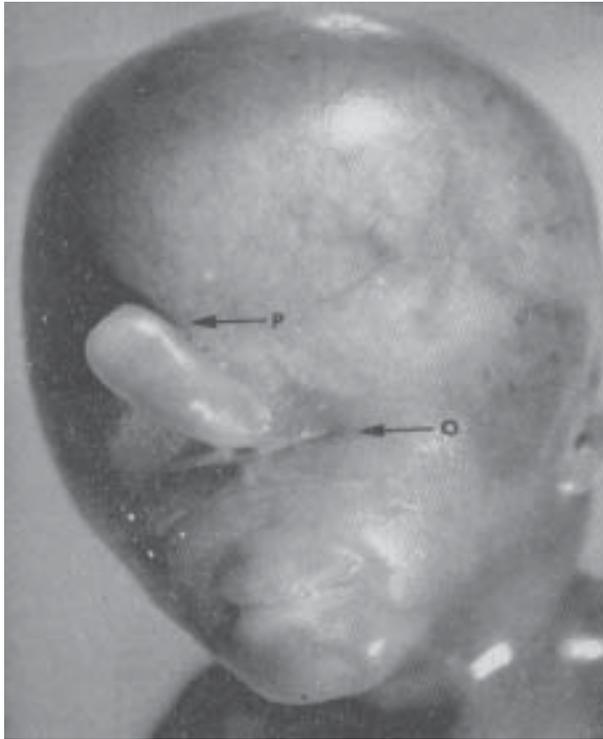


Figura 2. En el mismo feto de la Figura 1, se pueden apreciar las órbitas casi completamente fusionadas (o), estructura nasal normal ausente y una probosis (P) por encima del globo ocular (ciclopia).

las categorías I, II y III, y dividiendo las categorías IV y V en dos grupos, respectivamente (IVa, IVb, Va, Vb), denotando aquellos pacientes con menor alteración en la anatomía cerebral. Así, el grupo IV es redefinido para incluir pacientes con labio leporino falso de cualquier grado, hipotelorismo y anomalías cerebrales. Este grupo a su vez es subdividido para separar aquellos pacientes con alteraciones cerebrales severas (IVa) de aquéllos con alteración moderada (IVb). El grupo V incluiría únicamente aquellos casos con hipotelorismo y cerebros anatómicamente normales. La importancia de esta clasificación reside en sus implicaciones terapéuticas ya que sugiere la posibilidad de tratamiento quirúrgico agresivo para aquellos casos ubicados en las categorías IVb, Va y Vb, los cuales tendrían mejor pronóstico a largo plazo.

Por último, es importante mencionar que la holoprosencefalia también puede existir en ausencia de alteraciones de la línea media facial.

Además de las alteraciones faciales, diversas anomalías han sido descritas en asociación con la

holoprosencefalia incluyendo polidactilia, espina bífida, anencefalia, alteraciones cardiovasculares, endocrinológicas (alteración del eje hipotálamo-hipofisario, hipoplasia adrenal) y renales (hidronefrosis, agenesia renal) (1,10-12,29) (Cuadro 2).

En un estudio realizado por Berry y col. (12) en 38 fetos con holoprosencefalia, 21 (55,2%) tuvieron anomalías extrafaciales. De éstas, las más comunes fueron aquéllas en las extremidades incluyendo polidactilia en manos y pies, renales y cardiovasculares.

A mayor número de alteraciones morfológicas en un mismo sujeto mayor será la probabilidad de una anomalía cromosómica. En el estudio anteriormente mencionado (12) ninguno de los fetos con holoprosencefalia aislada tuvo alteración cromosómica alguna, en comparación con el 52% de aquéllos con alteraciones extrafaciales asociadas.

Como ya hemos mencionado, dentro de las aberraciones cromosómicas asociadas con la holoprosencefalia la más frecuente es la trisomía 13. En estos casos, se ha encontrado una frecuencia de holoprosencefalia de hasta un 63%. Otras alteraciones relacionadas con la trisomía 13 son: polidactilia (en más del 50% de los casos), microcefalia, microftalmía, hipotelorismo, labio leporino y paladar hendido, anomalías cardiovasculares (defectos del tabique interventricular) y genitourinarias (riñón poliquistico), así como también defectos de la pared abdominal anterior tales como onfalocelo y extrofia vesical (30,31,31a).

Otros síndromes descritos en relación con esta patología son: la pseudotrisomía 13 (holoprosencefalia, dismorfismo-facial, polidactilia post-axial, alteraciones cardiovasculares y genitales, en presencia de cromosomas normales) (32), el síndrome de Meckel (holoprosencefalia, hidrocefalia, encefalocele occipital, labio leporino y displasia renal) (33), el síndrome de Hall-Pallister (hamartoblastoma hipotalámico, anomalías craneofaciales, polidactilia post-axial, holoprosencefalia y trastornos cardiovasculares y renales) (33) y otros cuya detallada descripción escapa del propósito de esta revisión.

Con respecto a la fosa posterior, Pulu y col. (34) han demostrado la presencia de la malformación de Dandy-Walker (agenesia del vermis cerebeloso) en 25% de una serie de 12 fetos con holoprosencefalia alobar, refutando la impresión general que establecía que la holoprosencefalia era una secuencia restringida únicamente al cerebro anterior (23).

Cuadro 2

Malformaciones comúnmente asociadas con holoprosencefalia

<u>Extremidades</u>
Polidactilia
Sindactilia
Agenesia o hipoplasia del pulgar
Pie equino-varo.
<u>Sistema nervioso</u>
Anencefalia
Agiria
Hidrocefalia
Encefalocele
Espina bífida
<u>Cardíacas</u>
Defecto del tabique interauricular
Defecto del tabique interventricular
Aorta dextro-rotada
<u>Torácicas</u>
Anomalías pulmonares
Anomalías del timo
Anomalías diafragmáticas
<u>Abdominales y gastrointestinales</u>
Onfalocele
Divertículo de Meckel
Malrotación intestinal
Atresia anal
Malformaciones hepáticas
<u>Genitourinarias</u>
Riñón poliquistico
Hidroureter
Agenesia renal
Utero Bicorne
Vagina doble
Hipospadias
Criptorquidia
<u>Endocrinológicas</u>
Adenohipófisis aplásica o hipoplásica
Tiroides hipoplásica, aplásica o quística
Páncreas hipoplásico Suprarrenales hipoplásicas
Ovarios o testículos hipoplásicos

Adaptado de: DeMyer WE. Holoprosencephaly (Cyclopiarhinencephaly). En: Vinken PJ, Bruyn GW, editores. Congenital malformations of the brain and skull. Parte I. Amsterdam: North Holland Publishing Company, 1977: 452.

### Diagnóstico Prenatal

El diagnóstico prenatal de la holoprosencefalia se basa principalmente en el estudio ultrasonográfico del cerebro fetal así como también en la búsqueda de anomalías faciales y extrafaciales asociadas (35-47). Más recientemente, se ha descrito el uso de la resonancia magnética nuclear fetal para el diagnóstico de esta patología, previo bloqueo neuromuscular por inyección directa de bromuro de pancuronio en la vena umbilical (48). La utilidad de este último método en la práctica clínica está por determinarse.

Diversos autores (35,36,39,43,44) han reportado el diagnóstico prenatal de la holoprosencefalia alobar, el cual puede ser realizado utilizando ultrasonografía transvaginal, tan temprano como la 10-11 semana gestacional (post-menstrual) (37). El diagnóstico de holoprosencefalia no puede ser realizado antes de la novena semana gestacional (post-menstrual) ya que hasta ese momento existe normalmente un ventrículo único en el cerebro anterior (48a).

La variedad alobar es la menos difícil de detectar debido a su severidad y se caracteriza por la presencia de un ventrículo cerebral único el cual carece del llamado eco medio (formado por el falx cerebral y la fisura interhemisférica), así como también por la ausencia de los cuernos anteriores, inferiores y posteriores de los ventrículos laterales. Este ventrículo único puede estar recubierto completa o parcialmente por corteza cerebral. Pilo y col. (35), en una serie de 8 casos de holoprosencefalia fetal, encontraron que el hallazgo aislado más importante para el diagnóstico de esta patología es la presencia de un monoventrículo el cual adopta una forma de hoz o U invertida (Figura 3).

Otras estructuras de la línea media cerebral tales como el cuerpo calloso y el septum pellucidum están ausentes, así como también el tercer ventrículo, el cual es obliterado por la fusión de los tálamos. Estos se visualizan, especialmente en los planos coronales, como una estructura única protruyendo en la base de la cavidad monoventricular.

Si existe, el saco dorsal puede ser demostrado en los planos axiales o coronales en continuidad con el monoventrículo.

El diagnóstico diferencial de la holoprosencefalia alobar debe hacerse con otras patologías caracterizadas por la presencia de una colección anormal de líquido en el cerebro fetal, tales como la



Figura 3. Estudio ultrasonográfico transabdominal (corte coronal) de un feto de 19 semanas con holoprosencefalia alobar donde se aprecia una cavidad ventricular (V) única en forma de hoz o U invertida. Los tálamos (T) se encuentran fusionados en la línea media, protruyendo en la base del monoventrículo. Se puede apreciar la corteza cerebral (C) recubriendo al ventrículo único. El estudio cromosómico correspondió a una trisomía 13.

hidrocefalia, hidranencefalia y, la malformación de Dandy-Walker (cuando se acompaña de un quiste en la fosa posterior) (39). Por lo general, en estos tres casos, las estructuras de la línea media (por ej: falx cerebral, fisura interhemisférica, cuerpo calloso y tercer ventrículo) están presentes en oposición con la holoprosencefalia alobar, la cual se caracteriza por la ausencia de las mismas (Figura 4). Sin embargo, la ausencia del eco medio no es patognomónica de esta condición ya que puede ocurrir en algunos casos de hidranencefalia severa y grandes quistes porencefálicos (39a).

El diagnóstico prenatal de la holoprosencefalia semilobar ha sido reportado con poca frecuencia en la literatura (45). Los hallazgos ultrasonográficos son similares a los descritos en la holoprosencefalia alobar con la diferencia de que en la variedad semilobar existe cierta división de la porción posterior del telencéfalo y por lo tanto los cuernos posteriores de los ventrículos laterales pueden ser demostrados. En algunos casos existe una separación incompleta de los tálamos, con un tercer ventrículo incipiente. El saco dorsal puede estar aún presente, de tamaño variable, pero generalmente más pequeño que en la variedad alobar.

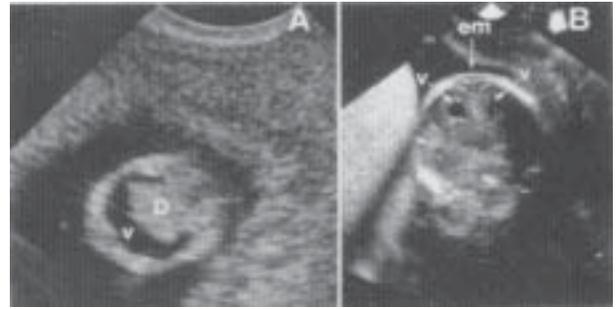


Figura 4. A. Ultrasonido transvaginal en un feto de 13 semanas con diagnóstico presuntivo de holoprosencefalia. Se aprecia un ventrículo único (V) en forma de hoz y las estructuras diencefálicas (D) fusionadas en la línea media. Nótese la ausencia del "eco medio". B. Feto normal de igual edad gestacional al de la Figura 4A. Se puede apreciar en un corte coronal el eco medio (em) y cuernos anteriores de los ventrículos cerebrales (V) normalmente separados.

La holoprosencefalia alobar y semilobar puede acompañarse de microcefalia (39a). Esta puede ser descartada obteniendo la circunferencia cefálica y luego comparándola con nomogramas previamente publicados por otros autores (45a). Un valor 3 desviaciones estándar por debajo de la media sugiere este diagnóstico.

En la holoprosencefalia lobar los hemisferios cerebrales están casi completamente separados a excepción de su porción frontal, de manera tal que la alteración anatómica es más sutil y por lo tanto más difícil de diagnosticar. Sin embargo, existen reportes del diagnóstico prenatal (ultrasonográfico) de esta patología (46,47) en los cuales el plano coronal medio ha sido el más útil, ya que facilita la visualización de la fusión central de los cuernos frontales de los ventrículos laterales. Típicamente, éstos tienen una apariencia aplanada o "cuadrada" en su porción superior, y se comunican ampliamente con el tercer ventrículo inferior. El septum pelúcido está invariablemente ausente y el cuerpo calloso puede estar ausente, hipoplásico o normal. Pílu y col. (46) han descrito en un caso de holoprosencefalia lobar diagnosticada "in utero", la presencia de una imagen pequeña, redondeada y sólida en el plano coronal medio, a nivel de la porción media del tercer ventrículo. Estos autores proponen que dicha imagen corresponde a los fórnices anormalmente fusionados en la línea media, sugiriendo que ésta puede ser

utilizada como criterio diagnóstico en aquellos casos en que esta patología sea sospechada.

La holoprosencefalia lobar está frecuentemente asociada con hidrocefalia, probablemente debido a una displasia del acueducto de Silvio (46,49). En algunos casos la ventriculomegalia puede ser leve (47). Esta observación confirma la importancia de la medición del atrium de los ventrículos laterales en la detección de las anomalías del cerebro fetal, bien sea a través del estudio transabdominal (50), o si la presentación del feto lo permite, transvaginal (51).

El diagnóstico diferencial de la holoprosencefalia lobar incluye otras anomalías de la línea media tales como la agenesia del cuerpo calloso y la displasia septo-óptica, así como también aquellos casos de hidrocefalia donde existe una disrupción secundaria del septum pelúcido. La diferenciación con la agenesia del cuerpo calloso puede ser extremadamente difícil (36), sin embargo, estos casos pueden ser reconocidos por la presencia del falx cerebral, visualizado como "eco medio", y por el hecho de que los ventrículos laterales no están fusionados sino más bien más separados de lo normal, paralelos y con una apariencia de "cuernos de toro" en su porción posterior (52,53).

La displasia septo-óptica también se caracteriza por la ausencia del septum pelúcido y su diagnóstico definitivo sería únicamente posible demostrando la hipoplasia de los tractos ópticos, lo que parece poco probable de realizar en el presente con el ultrasonido prenatal (47).

Los casos de hidrocefalia con disrupción secundaria del septum pelúcido se pueden diferenciar de los de holoprosencefalia lobar, porque en los primeros el techo de los cuernos frontales tiene forma de V debido a la presencia de una depresión central. Como ya hemos mencionado, en la holoprosencefalia lobar el techo de los cuernos frontales fusionados es típicamente plano (47).

Si bien es cierto que la presencia de anomalías de la línea media facial no es necesaria para el diagnóstico prenatal de la holoprosencefalia, su detección puede ayudar a conformar el diagnóstico correcto. Así mismo, si alguna de estas alteraciones faciales es detectada en forma fortuita al realizar un estudio, la evaluación cuidadosa de la anatomía intracraneal es obligatoria. En general, mientras más severa es la alteración facial, más anormal será el cerebro y por lo tanto peor será el pronóstico (44).

Anomalías faciales características, en orden decreciente de severidad incluyen la ciclopia (órbitas casi o completamente fusionadas con probosis supraorbitaria) (Figura 5), etmocefalia (hipotelorismo con probosis media alta), cebocefalia (hipotelorismo con nariz normalmente ubicada pero con un orificio nasal único) y hendidura facial media (también denominada agenesia pre-maxilar). Las anomalías faciales más complejas ocurren con más frecuencia en fetos femeninos, y pueden estar acompañadas de polihidramnios (11).

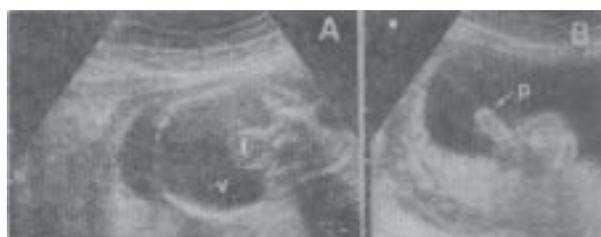


Figura 5. A. En un feto con holoprosencefalia alobar se puede apreciar el ventrículo único (V) con los tálamos (t) fusionados en la línea media. B. Corte coronal de la cara donde se aprecia una estructura alargada única (p) por encima de las órbitas, las cuales eran difíciles de localizar. El estudio patológico posterior reveló la presencia de una probosis en un feto con ciclopia. (Este estudio corresponde al mismo caso de la Figura 2).

Alteraciones menos severas tales como hipotelorismo aislado y labio leporino lateral con paladar hendido también pueden ocurrir en estos casos (44). De igual manera, es importante recordar que la presencia de una facies normal no excluye el diagnóstico de holoprosencefalia.

La anatomía facial puede ser estudiada bien sea por medio del ultrasonido transabdominal o transvaginal, empezando tan temprano como la onceava semana gestacional (post-menstrual). Para ello se utilizan los planos sagitales, coronales y axiales (54). En el plano sagital puede estudiarse el perfil fetal mostrando la nariz, maxilar inferior y superior y órbitas. El plano coronal anterior es ideal para la evaluación de los labios, paladar y porción anterior de la nariz. El plano axial es el más adecuado para la evaluación de las órbitas y el diagnóstico de hipo o hipertelorismo, comparando las mediciones obtenidas con nomogramas previamente publicados (55).

Por último, cuando un caso de holoprosencefalia es detectado debe realizarse una evaluación exhaustiva del resto de la anatomía fetal a fin de detectar otras alteraciones asociadas, tales como polidactilia, onfalocele, espina bífida, alteraciones cardiovasculares y renales.

### Pronóstico y manejo obstétrico

El pronóstico de la holoprosencefalia alobar es sombrío ya que los recién nacidos afectados con esta patología no ganan peso, tienen problemas nutricionales y digestivos, poca resistencia a las infecciones y tendencia a convulsionar (25). En la mayoría de los casos la muerte sobreviene poco tiempo después del nacimiento (40). Menos se sabe de la evolución de los casos con las variedades semilobar y lobar; sin embargo, la variedad semilobar se presenta generalmente con amencia (25). Se han reportado casos de holoprosencefalia lobar con expectativa de vida normales, siendo el retardo mental y otras secuelas neurológicas la regla (46). Es posible que algunos individuos con formas muy sutiles de holoprosencefalia (grupos Va y Vb de Elias y col.) puedan tener déficits neurológicos leves (27).

En vista del grave pronóstico de aquellos casos con holoprosencefalia alobar y semilobar, debe intentarse todo lo posible por llevar a cabo un parto por vía vaginal. En presencia de macrocefalia secundaria a hidrocefalia severa, puede intentarse una cefalocentesis bajo visión ultrasonográfica a fin de descomprimir el sistema ventricular fetal y permitir un parto vaginal (40,8). La potencial naturaleza destructiva de este procedimiento debe ser discutida con los padres.

Siempre que se haga el diagnóstico prenatal de holoprosencefalia debe investigarse el cariotipo fetal, ya que como hemos mencionado anteriormente, existe una incidencia elevada de anomalías cromosómicas asociadas con un riesgo de recurrencia variables, pero significativo.

### CONCLUSION

La holoprosencefalia es una anomalía poco frecuente del desarrollo del cerebro anterior cuyo diagnóstico prenatal es posible a través de la demostración ultrasonográfica de un ventrículo cerebral único sin división interhemisférica. Aunque la mayoría de los casos ocurre en forma esporádica

en presencia de cromosomas normales, un porcentaje significativo está asociado a anomalías cromosómicas, principalmente trisomía 13.

La importancia del reconocimiento de esta patología "in utero" no debe ser subestimada debido a su pésimo pronóstico. De igual manera, el hecho de que en algunas familias pueda ser heredada en forma autosómica recesiva o dominante (expresión variable), demuestra la importancia del consejo genético en la planificación de futuros embarazos.

Por último, la revisión presentada pretende proveer al obstetra de los conocimientos necesarios que le permitan el manejo correcto de esta interesante alteración del desarrollo del sistema nervioso central.

### REFERENCIAS

1. Cohen MM, Sulik KK. Perspectives on holoprosencephaly: Part II. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome, commentary, diagnostic approach and experimental studies. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1992;12:196-244.
2. DeMyer WE, Zeman W, Palmer CG. The face predicts the brain: Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arrhinencephaly). *Pediatrics* 1964;34:256-263.
3. Kundrat H. Arrhinencephalie als typische art von missbildung". Graz: Von Leuscher und Lubensky, 1882.
4. Yakovlev PI. Pathoarchitectonic studies of cerebral malformation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1959; 18:22-25.
5. Matsunaga E, Shiota K. Holoprosencephaly in human embryos: Epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology* 1977;16:261-72.
6. Roach E, DeMyer W, Palmer K, et al. Holoprosencephaly: Birth data, genetic and demographic analysis of 30 families. *Birth Defects* ;11:294-313.
7. Moore KL. The nervous system. En: *The developing human brain. Clinically oriented embryology*. Cuarta edición. Filadelfia : WB Saunders Company, 1988:379-390.
8. Romero R, Pulu G, Jeanty P, et al. Holoprosencephaly. En: *Prenatal diagnosis of congenital anomalies*. Primera edición. Norwalk: Appleton & Lange, 1988:59-65.
9. Muller F, O'Rahilly R. Mediobasal prosencephalic defects, including holoprosencephaly and cyclopia, in relation to the development of the human forebrain. *Am J Anat* 1989;185:391-414.

10. Leech RW, Schulman RM, Holoprosencephaly and related midline cerebral anomalies: A review. *J Child Neurol* 1986;1:3-18.
11. Cohen MM. Perspective on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics and syndromology. *Teratology* 1989;40:211-35.
12. Berry SM, Gosden C, Snidjers RJM, et al. Fetal holoprosencephaly: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1990;5:92-99.
13. Gullota F, Rahder H, Gropp A. Descriptive neuropathology of chromosomal disorders in man. *Hum Genet* 1981;57:337-344.
14. Warkany J. Congenital malformations in autosomal syndromes. *Am J Dis Child* 1966;112:502-517.
15. Fujinaga M, Shepard TH, Fitzsimmons J. Trisomy 13 in the fetus. *Teratology* 1990;41:233-238.
16. Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Trisomy 18 (29 cases) and trisomy 13 (19 cases): A summary. *Birth Defects* 1978;14:377-382.
17. Niebur E, Ottesen J. Ring chromosome D (13) associated with multiple congenital malformations. *Ann Genet* 1973;16:157-166.
18. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin: Walter de Gruyter, 1984.
19. Lambert JC, Philip P, Charpentier G, et al. Triploidy with cyclopia and identical HLA alleles in the parents. *J Med Genet* 1984; 21:63-6.
- 19a. Benke PJ, Cohen MM. Recurrence of holoprosencephaly in families with a positive family history. *Clin Genet* 1983;24:324-8.
20. Barr M, Hanson JW, Currey K, et al. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1983;102:565-568.
21. Kalter H. Case reports of malformations associated with maternal diabetes: history and critique. *Clin Genet* 1993;43:174-179.
22. Ronen GM, Andrews WL. Holoprosencephaly as a possible embryonic alcohol effect. *A. J Med Genet* 1991;40:151-154.
23. Cohen MM. Perspectives on holoprosencephaly: Part III. Spectra, distinctions, continuities and discontinuities. *Am J Med Genet* 1989;34:271-88.
24. DeMyer WE, Zeman W, Palmer GC. Alobar holoprosencephaly (arrhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, electroencephalographic and nosologic considerations. *Confin Neurol* 1963;23:1-36.
25. DeMyer WE. Holoprosencephaly (cyclopiarrhinencephaly). En: Vinken PJ, Bruyn GW, editores. *Handbook of clinical neurology*. Vol.30. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1977:431-478.
26. Pilu G, Romero R, Rizzo N, et al. Criteria for the prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Am J Perinatol* 1987;4:41-49.
27. Elias DL, Kawamoto HK, Wilson LF. Holoprosencephaly and midline facial anomalies: redefining classification and management. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:951-958.
28. Siebert JR, Korich VG, Beckwith JB, et al. The facial features of holoprosencephaly in anencephalic human specimens. II. Craniofacial anomalies. *Teratology* 1981;23:305-15.
29. Johnson VP. Holoprosencephaly: A developmental field defect. *Am J Med Genet* 1989;34:258-264.
30. Rodriguez JI, Garcia M, Morales C, et al. Trisomy 13 syndrome and neural tube defects. *AM J Med Genet* 1990;36:513-516.
31. Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC, et al. Trisomy 13 syndrome: prenatal US finding in a review of 33 cases. *Radiology* 1995;194:217-22.
- 31a. Benacerraf B. The antenatal sonographic diagnosis of syndromes. En: Fleischer AC, Romero R, Manning FA, et al, editores. *The principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynecology*. Cuarta edición. East Norwalk: Appleton & Lange, 1991:307-329.
32. Hsia YE, Bratu M, Herboldt A. Genetics of the Meckel syndrome (dysencephalia splachno-cystica). *Pediatrics* 1971;48:237-247.
33. Hall PG, Pallister PD, Clarren SK, et al. Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus, and post-axial polydactyly; A new syndrome? I. Clinical, causal, and pathogenetic considerations. *Am J Med Genet* 1980;7:47-74.
34. Pilu G, Sandri F, Perolo A, et al. Prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:88-94.
35. Pilu G, Reece EA, Romero R, et al. Prenatal diagnosis of craniofacial malformations with sonography. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:45-
36. Fitz CR. Holoprosencephaly and septo-optic dysplasia. *Neuroimag Clin* 1994;4:263-75.
37. Nelson LH, King M. Early diagnosis of holoprosencephaly. *J Ultrasound Med* 1992;11:57-59.
38. Bronshtein M, Wiener Z. Early transvaginal sonographic diagnosis of alobar holoprosencephaly. *Prenat Diagn* 1991;11:459-62.
39. Filly RA, Chinn DH, Callen PW. Alobar ho-

- loprosencephaly: Ultrasonographic prenatal diagnosis. *Radiology* 1984;151:455-459.
- 39a. Chervenak FA, Isaacson G, Mahoney MJ, et al. The obstetric significance of holoprosencephaly. *Obstet Gynecol* 1984;63:115-120.
  40. Chervenak FA, Isaacson G, Hobbins JC. Diagnosis and management of fetal holoprosencephaly. *Obstet Gynecol* 1985;66:322-326.
  41. McGahan Jp, Nyberg DA, Mack LA. Sonography of facial features of alobar and semilobar holoprosencephaly. *AJR* 1990;154:143-148.
  42. Greene M, Benacerraf BR, Frigoletto FD. Reliable criteria for the prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:687-689.
  43. McGahan JP, Ellis W, Lindfors KK, et al. Congenital cerebrospinal fluid-containing intracranial abnormalities: A sonographic classification. *J Clin Ultrasound* 1988;16:531-44.
  44. Nyberg DA, Mack LA, Bronshtein A, et al. Holoprosencephaly: prenatal sonographic diagnosis. *AJR* 1987;149:1051-8.
  45. Cayea PD, Balcar I, Alberti O, et al. Prenatal diagnosis of semilobar holoprosencephaly. *AJR* 1984;142:401-402.
  - 45a. Chervenak FA, Jeanty P, Contrain F, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:512-517.
  46. Pilu G, Ambrosetto P, Sandri F. Intraventricular fused fornices: a specific sign of fetal lobar holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:65-67.
  47. Pilu G, Sandri F, Perolo A, et al. Prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:88-94.
  48. Toma P, Costa A, Magnano GM, et al. Holoprosencephaly: prenatal diagnosis by sonography and magnetic resonance imaging. *Prenat Diagn* 1990;10:429-436.
  - 48a. Warren WB, Timor-Tritsch IE, Peisner DB, et al. Dating the early pregnancy by sequential appearance of embryonic structure. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:747-751.
  49. Hoffman-Tretin JC, Horoupian DS, Koenigsberg M, et al. Lobar holoprosencephaly with hydrocephalus: antenatal demonstration and differential diagnosis. *J Ultrasound Med* 1986;5:691-697.
  50. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: The width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; 169:711-714.
  51. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Moomjy M. In utero detection of ventriculomegaly during the second and third trimesters by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:193-198.
  52. Young JN, Oakes WJ, Hatten HP. Dorsal third ventricular cyst: an entity distinct from holoprosencephaly. *J Neurosurg* 1992;77:556-561.
  53. Vergani P, Ghidini A, Mariani S, et al. Antenatal sonographic findings of agenesis of the corpus callosum. *Am J Perinatol* 1988;5:105-108.
  54. Benacerraf BR. Ultrasound evaluation of the fetal face. En: Callen PW, editor. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Tercera edicion Filadelfia: WB Saunders Company, 1994:235-253.
  55. Mayden KL, Tortora M, Berkowitz RL, et al. Orbital diameters: a new parameter for prenatal diagnosis and dating. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:289-297.