

## PRIMER CASO REPORTADO DE DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA EN EL ESTADO LARA, VENEZUELA

Andrea Ferrer <sup>(1)</sup>, José Calles <sup>(1)</sup>, Francelys Escalona <sup>(1)</sup>,  
María González <sup>(1)</sup>, Luis García <sup>(1)</sup> y Pedro Estrada <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Decanato de Ciencias de la Salud, UCLA. Barquisimeto, Venezuela. <sup>(2)</sup>Unidad de Genética, Decanato de Ciencias de la Salud, UCLA. Correo: pestrada@ucla.edu.ve

### RESUMEN

La Displasia Septo-Óptica (DSO) consiste en la hipoplasia congénita de los nervios ópticos, alteraciones estructurales en la línea media del cerebro, fundamentalmente ausencia del septum pellucidum, y disfunción hipotálamo-hipofisaria, la cual es inconstante. En el presente trabajo se describen los hallazgos de una paciente, lactante menor, con Displasia Septo-Óptica, quien es referida a la consulta de Genética Médica de Ciencias de la Salud de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Se discuten hallazgos, se revisa literatura y se comparan las características de esta paciente con respecto a la bibliografía señalada. Se llega al diagnóstico de Displasia Septo-Óptica utilizando para ello los hallazgos físicos y neuroradiológicos.

**Palabras clave:** Displasia Septo-Óptica, Síndrome de De Morsier, malformación cerebral.

### ABSTRACT

#### *FIRST REPORTED CASE OF SEPTO-OPTIC DYSPLASIA IN LARA STATE, VENEZUELA*

The Septo-Optic Dysplasia is a congenital hypoplasia of the optic nerves, structural alterations in the midline of the brain, primarily the absence of septum pellucidum and pituitary hypothalamic dysfunction, which is unstable. This paper describes the findings of a patient infant with septo-optic dysplasia, who is referred to the Genetics Medical Health Sciences of the University "Lisandro Alvarado". Findings are discussed, literature is reviewed and compared the features of this patient with the literature indicated. A diagnosis of Septo-Optic Dysplasia using this physical findings and neuro imaging.

**Key words:** Septo-Optic Dysplasia, Morsier's Syndrome, cerebral malformation.

## INTRODUCCIÓN

La Displasia Septo-Óptica (DSO) o Síndrome de De Morsier es una anomalía congénita poco usual del desarrollo embrionario, caracterizada por el subdesarrollo de uno o ambos nervios ópticos. La incidencia actualmente se estima en 10,9 por 100.000 habitantes/año y se considera una causa importante de pérdida visual en los niños <sup>(1)</sup>. En 1941 Reeves describió la relación entre hipoplasia del nervio óptico (HNO) y ausencia de septum pellucidum <sup>(2)</sup>, y posteriormente De Morsier acuña el término de síndrome

Por primera vez en 1956, en 9 pacientes que tenían hipoplasia congénita de los nervios ópticos junto con ausencia del septum pellucidum <sup>(3)</sup>. Hoyt, en 1970, detecta una elevada prevalencia de trastornos hipotálamo-hipofisarios en estos pacientes destacando el déficit de somatotropina en primer lugar seguido del resto de hormonas (ACTH, TSH, gonadotrofinas y ADH) <sup>(4)</sup>. En la actualidad se necesitan al menos 2 de las 3 entidades anteriores para establecer el diagnóstico: hipoplasia del nervio óptico, hipopituitarismo y ausencia del septum pellucidum, y se reserva la denominación de Síndrome de De Morsier para los pacientes con ausencia de este último, que solo se observa en la mitad de los casos de DSO <sup>(5)</sup>. Entre sus manifestaciones clínicas más importantes se encuentran grados variables de compromiso visual neurológico y alteraciones derivadas del déficit hormonal, incluyendo daño hepático y muerte súbita <sup>(6)</sup>.

Se enfatiza la importancia del reconocimiento precoz de estas patologías asociadas, para lograr la mejoría integral del paciente. Se presenta el caso de una paciente de 10 meses con alteraciones clínicas y hallazgos imagenológicos compatibles con Displasia Septo-Óptica.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Una vez hecho el consentimiento informado, autorizado por la representante, se procedió al estudio de la lactante menor femenina de 10 meses de edad, quien es referida a la consulta de Genética Médica de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" para descartar cromosomopatía, obteniendo resultado de cariotipo normal (46,XX).

Es producto de III gesta, con embarazo normoevolutivo, padre de 49 años, madre de 27 años, niegan consanguinidad, sin toxicomanías. Recién nacida pre término de 32 semanas, parto eutócico simple, peso al nacimiento de 1,700Kg, talla de 43cms, permaneciendo 3 días en incubadora. Se realizó la evaluación de la paciente, en la tabla N°1 se pueden apreciar los detalles y los hallazgos. La paciente presenta al examen físico signos de microftalmia y hendiduras palpebrales pequeñas. En los estudios por imágenes presenta acentuada hiperdensidad en ambos globos oculares, signos de digénesis del cuerpo calloso, parcial cavitación del septum pellucidum, hidrocefalia supratentorial congénita y como alteración cardiovascular, diagnóstico de foramen oval permeable y ductus arterioso persistente.

## DISCUSIÓN

La patogenia de la DSO no es bien conocida. Algunos autores defienden que se trata de una forma incompleta de holoprosencefalia; y por lo tanto de una disgenesia inductiva en la diverticulación del prosencéfalo del embrión. Otros consideran que un agente ambiental, tóxico o infeccioso produciría el daño multiorgánico, bien por daño teratógeno o por insuficiencia vascular <sup>(7)</sup>. Actualmente, la hipótesis genética es la más aceptada. No se conoce el mecanismo de transmisión hereditaria, pero se han descrito casos

en hermanos y se ha identificado un posible gen responsable en los brazos cortos del cromosoma 3<sup>(8)</sup>. En el presente estudio no se encontraron antecedentes del Síndrome en ninguno de los familiares de la paciente, tampoco se cuenta con un estudio genético que permita establecer una correlación con la bibliografía.

Las anomalías neuro-radiológicas en los pacientes con hipoplasia del nervio óptico son heterogéneas e incluyen, entre otras, ausencia del septum pellucidum, alteraciones en la sustancia gris, hipoplasia del quiasma y radiaciones ópticas, hipoplasia o aplasia del cuerpo calloso y sustancia blanca, anomalías del hipocampo y de la hoz del cerebro, hipoplasia del cerebelo, aumento en el tamaño de los ventrículos, silla turca vacía y alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario<sup>(1,9-13)</sup>. En la paciente descrita, se observó anomalías del Septum Pellucidum, agenesia del cuerpo calloso y aumento del tamaño de los ventrículos. Cabe destacar que aún no se ha llevado a cabo un examen específico que permita evidenciar una alteración estructural a nivel de los nervios ópticos de la lactante. No obstante la misma presenta signos clínicos de alteración del globo ocular, que hacen sospechar del trastorno ya mencionado.

Los defectos en la línea media de la DSO se pueden acompañar en algunos pacientes de alteraciones hipotalámicas responsables de déficit de factores hipotalámicos implicados en la regulación de la adeno y neurohipófisis. Desde un punto de vista clínico, las alteraciones endocrinológicas se suelen diagnosticar a edades más tempranas, normalmente entre 2-5 años y afectan a un 30-80% de los pacientes<sup>(14,15)</sup>. La alteración más frecuente es el déficit de hormona de crecimiento (70%), el hipotiroidismo (60%), el hipogonadismo

(45%), la diabetes insípida (27%) y menos frecuentemente la insuficiencia adrenal (10%) y la pubertad precoz (5%). En general son niños con tendencia a la hipoglicemia, hipotonía, ictericia y convulsiones (tanto de causa metabólica como no) en los primeros meses de vida<sup>(16)</sup>. Lastimosamente, a la paciente no se le realizó una evaluación endocrinológica, además, se debe tomar en consideración que los síntomas y signos de una endocrinopatía no son siempre obvios desde temprana edad y una deficiencia hormonal puede manifestarse con el paso del tiempo.

De forma secundaria a las anomalías cerebrales u hormonales que presentan los pacientes con hipoplasia del nervio óptico, se ha comunicado que el 71% cursa con algún grado de retraso psicomotor y los factores predictivos más importantes son la hipoplasia del cuerpo calloso y el hipotiroidismo<sup>1</sup>. En el presente estudio, la paciente manifiesta un retraso psicomotor, puesto que la edad en que sostuvo la cabeza fue a los 9 meses y la edad en que se sentó fue a los 10 meses, posterior al periodo considerado como normal para los niños de su edad.

Por último, cabe recalcar que aquellos pacientes en los cuales se sospecha la existencia de esta patología, deben ser sometidos a una serie de estudios imagenológicos que permitan evidenciar las alteraciones estructurales de la línea media encefálica. Una vez que son diagnosticados, deben recibir un seguimiento médico que permita tratar a tiempo cualquier alteración orgánica que manifiesten los pacientes, sea del área endocrinológica, oftalmológica, cardiovascular o neurológica. Por ello, el abordaje debe ser multidisciplinario, empleando técnicas como estimulación visual, rehabilitación, sustitución hormonal, entre otras. Como dato anexo, desde el 2007, las células madre de Beike se están utilizando en el

tratamiento de las alteraciones visuales asociadas a la DSO, ofreciendo resultados promisorios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García-Filiom P, Epport K, Nelson M, et al. Neuroradiographic, endocrinologic, and ophthalmic correlates of adverse developmental outcomes in children with optic nerve hypoplasia: A prospective study. *Pediatrics* 2008;121(3):653-659.
2. Reeves DL: Congenital absence of the septum pellucidum. *Bull John Hopkins Hosp* 1941; 69: 61-71.
3. De Morsier G. Studies on malformation of cranio-encephalic sutures. III: Agenesis of the septum pellucidum with malformation of the optic tract. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1956; 77: 267-92.
4. Hoyt WF, Kaplan SL; Grumbach MM, Glaser JS. Septo-Optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet* 1970, 1 (765):893-4.
5. Stanhope R, Preece MA, Brook CG. Hypoplastic optic nerves and pituitary dysfunction. A spectrum of anatomical and endocrine abnormalities. *Arch Dis Child.* 1984;59:111-4
6. Gutiérrez Ch., José; Gutiérrez B., Rodrigo; Enríquez D., Marcos, Fuentes C., Patricio; Dragnic C., Yuri; Jorquera A., Carolina. Displasia septo-óptica: revisión del tema y presentación de un caso clínico / Septo-optic dysplasia: review and analysis of a clinical case. *Bol. Hosp. San Juan de Dios*;51(5):256-259, sept.-oct. 2004
7. Ramos Fernández JM, Martínez San Millán J, Barrio Castellano R, Yturriaga Matarranz R, Lorenzo Sanz G, Aparicio Meix JM. Displasia septo-óptica: presentación de seis pacientes estudiados mediante RM y discusión de su patogenia. *An Esp Pediatr.* 1996;45:614-8.
8. Benner JD, Preslan MW, Gratz E, et al. Septo-optic dysplasia in two siblings. *Am J Ophthal* 1990; 109:632-7.
9. Barkovich AJ, Fram EK, Norman D. Septo-optic dysplasia: MR Imaging. *Radiology* 1989; 171: 189-192.
10. Brook GGD, Sanders RD, Hoare RD. Septo-optic dysplasia. *Br Med J* 1972;3:811-813.
11. Birkebaek L, Patel L, Weight NB, et al. Endocrine status in patients with optic nerve hipoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5281-5286.
12. Riedl S, Voshlo J, Batteline T, et al. Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr* 2008; 167(11):1269-76.
13. García ML, Ty EB, Taban M, et al. Systemic and ocular findings in 100 patients with optic nerve hypoplasia. *J Child Neurol* 2006;21(11):949-56.
14. Siatkowski RM, Sánchez JC, Andrade R, Álvarez A. The clinical, neuroradiographic, and endocrinologic profile of patients with bilateral optic nerve hypoplasia. *Ophthalmology.* 1997; 104:493-6.
15. Antonini SR, Grecco Filho A, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Cerebral midline developmental anomalies: endocrine, neuroradiographic and ophthalmological features. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1525-30.
16. García-Manzanares A, Rubio J, Peláez N, Maqueda E, Peña V y Álvarez J. Septo-Optic Dysplasia: an unusual cause of hypopituitarism with recurrent fever and adrenal crises. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(8):466-8

<b>Tabla N°1 Hallazgos en la paciente</b>	
<b>Alteraciones Ópticas</b>	Se observó signos de microftalmia.
<b>Alteraciones Neuroradiológicas</b>	Cuerpo calloso adelgazado en su porción de la rodilla. Parcial cavitación del septum pellucidum. Hidrocefalia supratentorial congénita a predominio de astas posteriores.
<b>Otras alteraciones</b>	Diagnóstico cardiológico: foramen oval permeable y ductus arterioso persistente de leve repercusión hemodinámica.

