

# REPORTE DE UN CASO CLÍNICO DE HOLOPROSENCEFALIA

Lissette Chan Guevara.

Tutores: Alfredo Sadot Linero T. - Margarita Velasco

## Resumen

Holoprosencefalia es la no segmentación del prosencéfalo, se caracteriza por defectos en la línea media. Se presenta con hipertelorismo, nariz corta ensilladura, labio, paladar hendido, filtrum amplio, microcefalia e hidrocefalia. Crisis convulsivas y anomalías endocrinológicas. Paciente masculino, 3 meses de edad, madre: G1P1A0C0 15 años. Control-prenatal: completo. Embarazo normal. A las 34 semanas se diagnostica defecto del sistema nervioso central y retardo del crecimiento-intrauterino. Parto institucional, recién nacido pretérmino, 36 semanas, peso: 1900g. Cianótico, no llanto, requirió oxígeno. Se hospitaliza por 12 días, ecografía y TAC cerebral: holoprosencefalia, sin hipertensión-endocraneana. Al mes, se hospitaliza por síndrome-convulsivo, neumonía, síndrome coqueluchoide, se sigue por consulta externa, paciente con fiebre inter-diaria y episodios convulsivos durante un mes. Se hospitaliza, al ingreso tres episodios convulsivos tónico-clónico-generalizados, irritable, hipertelorismo ocular, nariz de puente bajo ancho, labio y paladar hendido, hernia umbilical, hernia inguinoescrotal y micropene. Hipertonía, retardo del desarrollo psicomotor. Punción lumbar, resultado: meningitis bacteriana se inicia manejo antibiótico. Posteriormente dificultad respiratoria severa, roncus, sibilancias, posible broncoaspiración. Electrolitos: Na: 155.3 K:5.95 Cl:121, problemas de cortisol y Panhipopituitarismo, inicia reemplazo hormonal. Neurología refiere agenesia cerebral reacciones con tallo cerebral y cerebelo, mal pronóstico, hace paro-cardiorrespiratorio maniobras de reanimación cardiopulmonar, continúa en mal estado general, periodos de apnea, baja saturación, expansibilidad torácica disminuida. Hace 3 paros cardiorrespiratorios, en el tercero no hay respuesta. Fallece. La Holoprosencefalia es un defecto del SNC ligado a mal pronóstico. En este caso, el paciente reaccionaba con tallo-cerebral y cerebelo, además panhipopituitarismo alteraciones hormonales y meningitis bacteriana que complicó más el cuadro.

## Abstract

**Holoprosencephaly (HPE) occurs when the prosencephalon fails to cleave. It is characterized by defects along the medial line such as hypotelorism, a short nose, cleft lip and/or palate, a wide philtrum, microcephaly and hydrocephalus. Male patient: 3 months old with convulsions and endocrinological anomalies. Mother: 15 years old with G1P1A0C0. Complete prenatal control, normal pregnancy. At 34 weeks, a Central Nervous System defect and intrauterine growth retardation were diagnosed. Preterm**

Fecha de recepción: 20 - 10 - 2006

Fecha de aceptación: 02- 12 - 2006

*hospital birth at 36 weeks, weight 1900gr, cyanotic, required oxygen; didn't cry. Newborn is hospitalized for 12 days. Ultrasound and cerebral CAT indicate HPE without endocraneal hypertension. One month after birth, the patient is hospitalized due to convulsions, pneumonia, coqueluchoide syndrome; followed by external patient care for one month because of convulsions and daily fever. After hospitalization, the patient has three tonic clonic seizures, is irritable; has hypotelorism, wide, short nose bridge, cleft lip and palate, umbilical hernia, inguinoescrotal hernia, micropenis, hypertonia, delay in psychomotor development. Lumbar puncture resulted in Bacterial Meningitis. Antibiotic treatment is begun. Later, he develops severe respiratory difficulties with rhonchi and wheezing, and possibly bronchoaspiration. Electrolytes: Na: 155.3 K:5.95 Cl:121; problems with cortisol and panhypopituitarism. Hormone replacement begins. Neurology reports cerebral agenesis in brainstem and cerebellum. Poor prognosis. Has cardiopulmonary arrest and resuscitation is performed; continues in poor general condition with periods of apnea, low saturation, diminished thoracic expansion. Patient has 3 cardiopulmonary arrests; there is no response to resuscitation after the third one. Patient dies. Holoprosencephaly is a Central Nervous System defect that is associated to poor prognosis. In this case, the patient's brainstem and cerebellum were affected. Additionally, there was panhypopituitarism, hormonal alterations, and bacterial meningitis which made the case more complicated.*

## Palabras clave

*Holoprosencefalia, panhipopituitarismo, meningitis bacteriana, dismorfismo facial.*

La Holoprosencefalia es un defecto del SNC ligado a mal pronóstico. En este caso, el paciente reaccionaba con tallo cerebral y cerebelo, además panhipopituitarismo, alteraciones hormonales y meningitis bacteriana que complicó más el cuadro.

## Introducción

Al comienzo de la tercera semana de vida embrionaria, se empieza a formar el sistema nervioso central, es ahí cuando aparece la placa neural, la cual posteriormente formará el tubo neural que dará origen a estructuras como el prosencéfalo, el mesencéfalo y el romboencéfalo. Cualquier alteración que ocurra en estos importantes períodos traerá consigo consecuencias neurológicas importantes para este futuro ser.

La no segmentación del prosencéfalo en los dos hemisferios dará como resultado una patología conocida

como Holoprosencefalia, la cual se caracteriza por defectos múltiples en la línea media de la cara. Se estima que afecta a 1 de cada 5.000-10.000 nacidos vivos, aunque su incidencia aumenta considerablemente en los embarazos que no llegan a término, siendo su frecuencia hasta de 1 de cada 200-250 fetos. Se debe tener en cuenta que tan sólo el 38% de los fetos diagnosticados de Holoprosencefalia sobreviven al parto.

Existen tres clases de Holoprosencefalia:

- Alobar,
- Semilobar y
- la Lobar,

La Lobar es la forma menos grave de la enfermedad. En cualquiera de los tres tipos, los niños presentan

una morfología facial característica: hipotelorismo, cebocefalia, nariz corta con gran ensilladura, labio leporino y paladar hendido y, en muchos casos, filtrum amplio, ausencia de los incisivos, o incisivo central único, microcefalia e hidrocefalia. Excepcionalmente y sólo en los casos severos los niños nacen con probóscide, pérdida de rasgos faciales y ciclopía. También se asocia con gran frecuencia a crisis convulsivas y anomalías endocrinológicas importantes.

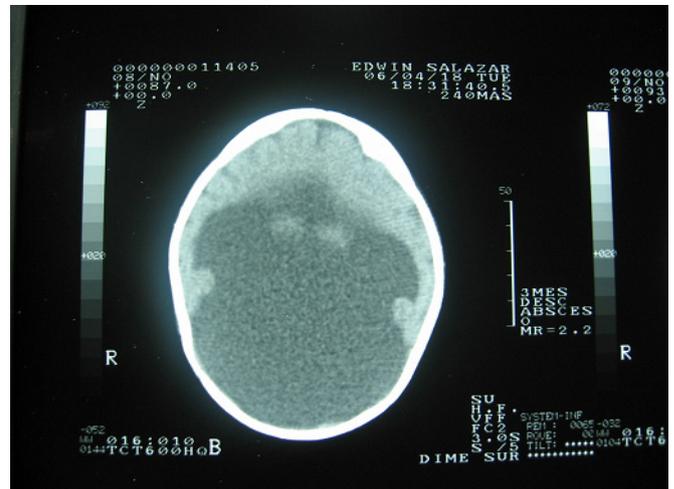
Por tratarse de una patología infrecuente y rara en nuestro medio, a continuación queremos mostrar el caso clínico de un lactante de tres meses con Holoprosencefalia Lobar, quien presentó de forma secundaria a esta patología un cuadro convulsivo crónico, meningitis bacteriana y Panhipopituitarismo, además de los rasgos físicos característicos de esta enfermedad. En la mayoría de los casos descritos los niños presentan alteraciones hormonales secundarias a alteraciones en el eje hipotálamo – hipófisis y es necesario que haya una destrucción de más del 90% de la glándula para que se produzca Panhipopituitarismo, los síntomas se manifestarán según las hormonas afectadas.

Por todo lo anterior, el pronóstico de este paciente durante su estancia hospitalaria siempre fue reservado, debido a su proceso neurológico y a que subsiguiente a éste presentó diversas alteraciones multisistémicas que finalmente lo llevaron a la muerte. A pesar que la Holoprosencefalia obliga siempre pronósticos poco alentadores, deseamos compartir este caso clínico, tomado del Hospital Infantil Nivel II de la ciudad de Cali - Colombia, como herramienta académica de aprendizaje sobre una anomalía poco común.

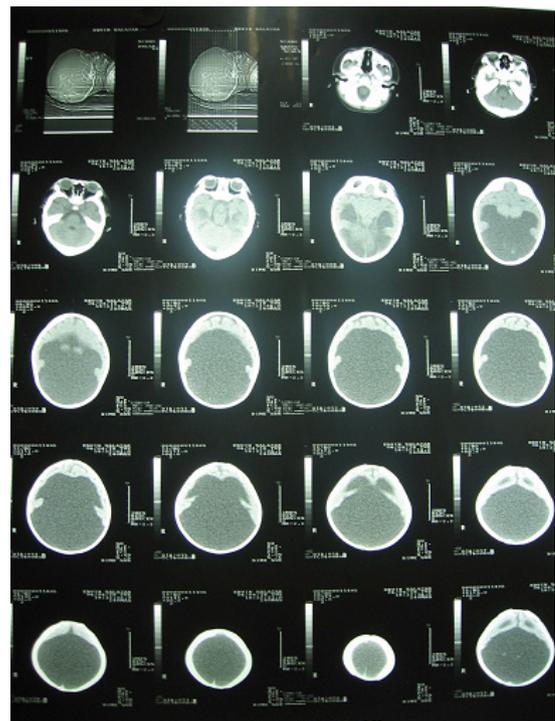
### Caso clínico

Paciente masculino, lactante menor de tres meses, recién nacido pretermino, de 36 semanas, quien al nacimiento se deja hospitalizado en UCIped por Retardo en el Crecimiento Intrauterino y defecto en la formación del Sistema Nervioso Central diagnosticado por ecografía aproximadamente a las 34 semanas. Durante la hospitalización se realiza una ecografía y un TAC cerebral

para estudiar dismorfismo facial y se hace diagnóstico de Holoprosencefalia Lobar, sin edema transependimario ni signos de Hipertensión Endocraneana (Fig. 1). A su egreso el paciente continúa en control con Neurología Pediátrica.



▲ Fig. 1. TAC cerebral. Se observa ventriculomegalia severa, leve persistencia de fisura interhemisférica. Sin hipertensión endocraneana. DX: Holoprosencefalia.



▲ Fig. 2. TAC Cerebral completo.

En uno de los controles por neurología, se encuentra que el paciente presenta fiebre ínter diaria y varios episodios convulsivos desde hace un mes. Se deja hospitalizado en un Nivel III de atención, para realizar estudios y buscar foco infeccioso. Se solicitan ayudas diagnósticas correspondientes con resultados dentro de los límites normales. Se toma Punción Lumbar y se diagnostica Meningitis Bacteriana, se inicia manejo con Cefotaxime EV, se solicita nuevo TAC cerebral donde se encuentra Holoprosencefalia Lobar con ventriculomegalia severa sin línea media, sin evidencias de colecciones (ver Fig. 2).

## Tratamiento

- Tres días después de iniciar el antibiótico, por remisión de sintomatología se decide remitir a Hospital Infantil Nivel II para continuar manejo. Sin embargo, a su ingreso, en el consultorio presentó tres episodios de convulsión tónico – clónica generalizada, manejado con Fenobarbital Elixir y Clonazepam (Ver Cuadro 1), se encuentra irritable, con signos vitales estables, hipertelorismo ocular, nariz de puente bajo, labio y paladar hendido, anillo umbilical con contenido aproximadamente 0.5cm, micropene, hernia inguinoescrotal con transiluminación positiva, levemente hipertónico, sin signos de hipertensión endocraneana, desarrollo psicomotor no adecuado para la edad ya que no presenta sostén cefálico (Ver Fig. 3). Se deja hospitalizado.

Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentación por sonda</li> <li>• LEV</li> <li>• Cefotaxime 200mg/kg/día.</li> <li>• Fenobarbital Elixir 10mg/kg/día.</li> <li>• Clonazepam 1gota c/8horas</li> <li>• O<sub>2</sub> por cámara cefálica a 10L/min con FiO<sub>2</sub> 100%.</li> <li>• MNB Salbutamol 5gotas en 4cc de SSN.</li> <li>• Levotiroxina Sodica 25 mg/día en ayunas por 3 días y luego 50 mg/día.</li> <li>• Prednisona 25mg/kg/día.</li> <li>• LEV</li> </ul>

▲ Cuadro 1: Tratamiento instaurado durante la estancia hospitalaria en Nivel II.

- Al día siguiente de su hospitalización, presenta polipnea y SaO<sub>2</sub>: 86%, se auscultan roncus y sibilancias en ambos campos pulmonares, sin tirajes, se da soporte con Oxígeno y Micronebulizaciones con Salbutamol (Ver Cuadro 1), la Rx de tórax muestra atrapamiento de aire con edema peribronquial e infiltrado intersticial, se considera que cursa con broncoaspiración. Se estabiliza paciente.
- Al día siguiente llega reporte de electrolitos con todos sus valores aumentados, es valorado por Endocrinología Pediátrica, se piensa en un posible problema del cortisol asociado a Panhipopituitarismo y se instaura tratamiento posterior a la toma de paraclínicos correspondientes con Levotiroxina, Prednisona, y agua libre con control de electrolitos (Ver Cuadro 1). Se realiza interconsulta con Neurología Pediátrica, se comenta que sus facies corresponden a un síndrome de la línea media y que el paciente presenta agenesia cerebral por malformaciones del desarrollo del SNC, aclara que el paciente solo está reaccionando con tallo cerebral y cerebelo, por lo cual su pronóstico neurológico es reservado.
- Al quinto día de hospitalizado se atiende llamado de la madre porque “el niño no respira”, se observa cianótico, sin frecuencia cardiaca ni respiratoria, se inician maniobras de reanimación cardiopulmonar a lo que responde adecuadamente y se traslada a cuidados intermedios (ver Fig. 4). Se resuelve remitir a nivel III, se comenta pero en el momento no hay cupo.
- Al sexto día, se observan tirajes supraclaviculares y subcostales, polipnea, somnoliento, con pobre respuesta a estímulos dolorosos, en mal estado general, haciendo periodos de apnea, saturando a 66%, FC:60; FR:25; T°:35°C; TA:60/22. En la noche se encuentra en muy mal estado general, saturando hasta 11% con marcada palidez mucocutánea, diaforético. Se toman electrolitos continuos durante este periodo crítico, y se encuentra que a pesar de recibir manejo con LEV para su corrección, el paciente cursa con hipernatremia, hiperpotasemia e hipercloremia.

- Entre este día y el siguiente presenta tres paros cardiorrespiratorios más, a los cuales responde satisfactoriamente a RCP, pero en el último episodio no se encuentra respuesta, fallece a las 2:00pm.



▲ Fig. 3. Se observa paciente con rasgos característicos de patologías con defecto en el desarrollo del sistema nervioso central, y en la línea media.



▲ Fig. 4. Paciente en sala de cuidados intermedios.

## Antecedentes

Entre los antecedentes de importancia en este paciente, encontramos:

- Madre de 15 años: G1P1A0C0.
- Control prenatal: a partir de los tres meses completo. Sin patologías durante el embarazo.
- A las 34 semanas de gestación se diagnostica defecto en la formación del sistema nervioso central y retardo en el crecimiento intrauterino.
- Parto vaginal institucional nivel III.
- Recién nacido pretérmino de 36 semanas, con peso: 1900 g.
- Recién nacido cianótico, apgar <7, requirió oxígeno inmediatamente y se dejó hospitalizado por 12 días.
- Retraso en el desarrollo psicomotor, a los tres meses aún no sostenía la cabeza; entre los antecedentes patológicos importantes encontramos: síndrome convulsivo crónico, Holoprosencefalia, labio y paladar hendidos, hernia umbilical e inguinoescrotal, al mes de vida se hospitalizó por neumonía y síndrome coqueluchoide; por línea materna se encuentra historia de Diabetes Mellitus, Hipercolesterolemia y tres primos con labio y paladar hendido; además de las hospitalizaciones ya mencionadas, presentó otras tres cortas, por episodios febriles.

## Discusión

La Holoprosencefalia se trata de una patología que tiene su génesis en el desarrollo embrionario del sistema nervioso central, al comienzo de la tercera semana donde aparece la placa neural, la cual se fusiona y como resultado se forma el tubo neural, que en su porción cefálica presenta tres dilataciones que darán origen al Prosencéfalo, Mesencéfalo y Romboencéfalo.

Este trastorno es caracterizado por la ausencia de desarrollo del Prosencéfalo y, por lo tanto, la falta de división del cerebro del embrión para formar los hemisferios cerebrales bilaterales, causando defectos en el desarrollo de la cara y en la estructura y funcionamiento del cerebro.

Existen tres clases de Holoprosencefalia: lobar, semilobar y alobar, al paciente descrito en este caso clínico se le realizó diagnóstico imagenológico de Holoprosencefalia lobar, la forma menos grave de la enfermedad, en el TAC cerebral se observa presencia de fisura interhemisférica en el lóbulo frontal que muestra estructura cortical con alteraciones leves, característica de este tipo, sin embargo no se observa el resto de la masa encefálica, y en su lugar se encuentra una gran cantidad de líquido debido a que hay ventriculomegalia (Ver Fig. 2), además este paciente compartía rasgos típicos de esta enfermedad y en general de las alteraciones de la línea media, como son, dismorfismo facial consistente en hipertelorismo ocular, nariz de puente bajo, labio y paladar hendidos, panhipopituitarismo, micropene, síndrome convulsivo crónico y retraso en el desarrollo psicomotor.

Otros rasgos descritos en los diferentes tipos Holoprosencefalia son encefalopatía acompañada en muchos casos de microcefalia y otras alteraciones importantes de la línea media facial, que pueden llegar en casos extremos a la ciclopía, caracterizado por el desarrollo de un solo ojo, la ausencia de la nariz o una nariz en la forma de una probóscide (un apéndice tubular) situada por encima del ojo, etmocefalia que consiste en un probóscide que separa ojos muy juntos, ausencia de la nariz y microftalmia, cebocefalia que se caracteriza por una nariz pequeña y aplastada con un solo orificio nasal situada debajo de unos ojos subdesarrollados y muy juntos.

A excepción de algunos casos la etiología de la Holoprosencefalia sigue siendo desconocida, los investigadores saben que aproximadamente la mitad de todos los casos se deben a causas cromosómicas, como el síndrome de Patau (Trisomía 13) y el síndrome de Edwards (Trisomía 18) que se han podido asociar con la Holoprosencefalia. Los hijos de madres diabéticas tienen un riesgo mayor de padecer el trastorno.

En este caso la madre del paciente no es diabética, aunque hay antecedentes familiares de la patología pero hasta el momento no existen estudios significantes de esta relación, y lastimosamente en cuanto al aporte académico que se podría haber hecho con un cariotipo, la empresa de seguridad social no lo autorizó.

Por otra parte, el panhipopituitarismo es una condición en la cual existe una disminución en la producción hormonal hipofisiaria como consecuencia de una deficiencia funcional de la hipófisis. Es necesario que se produzca una destrucción de más del 75% de la glándula antes de que aparezcan signos clínicos de hipopituitarismo, y una destrucción de más del 90% para que se produzca panhipopituitarismo. Los síntomas de esta patología varían según cuáles sean las hormonas afectadas.

En el paciente, se manifestó esta patología con alteraciones correspondientes al déficit de cada hormona, como retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer, micropene, alteraciones hidroelectrolíticas de muy difícil resolución, como Hipernatremia, Hiperpotasemia e Hipercloremia y alteraciones tiroideas.

Se debe hacer en un inicio diagnóstico diferencial con patologías que comprometen la línea media y el desarrollo del sistema nervioso central, la intención de este reporte no es profundizar en estas patologías, sin embargo se deben tener en cuenta al momento de realizar un diagnóstico definitivo, y se conoce que la mejor y tal vez única manera de realizarlo es por medio de una Tomografía Axial Computarizada (TAC) o por medio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), las entidades que se deben tener en cuenta son entre otras, Esquizoencefalia, Porencefalia, Hidrencefalia y Displasia Septo Óptica.



## BIBLIOGRAFÍA

- MASOLI I Diego, URZÚA V Fernando, RODRÍGUEZ A. Juan Guillermo, KOLLER C Osvaldo, PARRA C Mauro, MUÑOZ S Hernán, PIZARRO R Oscar. La esquizencefalia, Obstetricia y Ginecología, Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 2000.
- ALFRED B. Kurtz, MD USA VOL X N° 108 - Septiembre 2001, El Sistema Nervioso Central fetal. 2001.
- SAFEIR BYRO Ricardo, HEYES DORADO Juan Pablo, PANIAGUA GUZMÁN Rina, AGUAYO ACASIGÜE Marioly. Esquizeocefalia. Médico pediatra "Hospital Obrero N° 3" - C.N.S; Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. 2003.
- ORTEGA Juan Fernando. Revista chilena de pediatría, ISSN 0370-4106, Rev Chil Pediatr 76 (3); 287-290, 2005.
- AVIÑA F Jorge Arturo, MARTÍNEZ T Juan José, NAVARRETE G Ana Araceli. Caso Clínico, Anoftalmía bilateral por displasia septo-óptica: Síndrome de De Morsier. Pediatras, Investigadores Clínicos. Hospital IMSS 14, Guadalajara, México. 2004.
- HARRIS RJ, HASS L. Septo-optic dysplasia with growth hormone deficiency (De Morsier syndrome). Arch Dis Child; 47: 973-6. 1999.
- RAMOS FJ, MARTÍNEZ SM, BARRIO CR, YTURRIAGA MR, LORENZO SG, APARICIO MJ. Displasia septo-óptica: Presentación de seis pacientes estudiados mediante resonancia magnética y discusión de su patogenia. An Esp Pediatr; 45: 614-8. 1996.
- RODRÍGUEZ Walter. Porencefalia. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Med Int Mex 2002;18(1):60-62. Núm. 1. 2002.
- SALESLOPISJ.;NIETONAVARROJ.;BOTELLAC.Hidrocefalia.Asunción, Servicio de Neurocirugía del Hospital General Universitario de Alicante. 2004.
- ASCASO Jorge. Insuficiencia hipofisiaria. Universidad de Chile. Art. 40 (2); 245. 1998.
- URIBE URIBE Carlos Santiago, ARANA CHANCON Abraham, LORENZANA POMBO Pablo, Fundamentos de Medicina. Neurología, Corporación para la Investigación Biológica, Antioquia, Colombia. Edic. 3. 2002.
- Diccionario de Medicina Océano Mosby Editorial Océano. 2000.
- HARRISON, BRAUNWALD, FAUCI, KASPER, HAUSER, LONGO, JAMESON. Principios de Medicina Interna, Vol I, Vol II. 15ª Edición, Ed. Mc Graw Hill. 2002.
- BARRIGA OROPEZA Jorge, MURILLO SÁNCHEZ Consuelo, AGREDA GUERRERO Julio, LENIS VARGAS Erick, JUSBACHE Bartos A, Caso Clínico Holoprosencefalia. A propósito de dos casos. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría. 1986; 25:50-55.
- MOORE K.L. y PERSAUD T.V.N. 1999. Embriología Clínica 6ªEd. Ediciones Interamericana-Mc Graw-Hill. 1998.
- LANGMAN S. Embriología médica. 7ª Ed. Ediciones Panamericana. 1996.
- NELSON. Tratado de Pediatría - Decimoquinta edición. MacGraw-Hill Interamericana. 2002.
- BARONA P. Holoprosencefalia secundaria a trisomía 13: reporte de un caso. Act Pediatr Esp.; 48:429-31.1990.
- SUÁREZ PÉREZ Juan, Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología de la UMA, El gen de la Ciclopia. 1997.
- JIMÉNEZ V. Divulgación científica. Holoprosencefalia: Cíclopes y otras malformaciones en el siglo XXI. 19/08/2005.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections, Pediatrics 1997; 99: 289-299.
- KAPLAN SL. Adjuvant therapy in meningitis. Adv Pediatr Infec Dis 1995; 10: 167-86.
- POMEROY S, HOLMES S, DODGE P, FEIGIN R. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial, meningitis in children. N Engl J Med 1990; 323: 1651-7.
- SCHWARZ S, BERTRAM M, SCHWAB S, ANDRASSY K, HAKE W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med 2000; 28: 1828-32. 2000.
- GANOSO Eduardo. Memorias XIV Jornadas Nacionales De Infectología Y IX Jornadas Nororientales, Puerto La Cruz –Venezuela, 30 de octubre al 01 de noviembre de 2003.
- \_ARONIN SI and QUIAGLIARELLO VJ. Bacterial Meningitis. Infect Med 2003. 20 (3): 142-153.
- DESSE Javier Eduardo, MUÑOZ Francisco Javier, Meningitis Bacteriana:

Avances en el diagnóstico y tratamiento Buenos Aires, Argentina. 2004.

BESADA C, FUNES J, STAHL V, ROMANÓ G.. Continuación de Hallazgos en Neuroimágenes Malformaciones congénitas, Variante de holoprosencefalia: fusión interhemisférica media o syntelencefalia. volumen XIII-numero 152 - septiembre 2005.

THOMPSON Margaret W., RODERICK R, MCLNNES, HUNTINTON F. Willard. Genetica en Medicina. 4° Edicion. Editorial Masson. 2002.

Lisette Chan Guevara

Estudiante de Medicina y Cirugía  
IX Semestre, Universidad Libre Cali.  
Miembro Activo ACEML- Tesorera  
(Asociación Científica de Estudiantes  
de Medicina de la Universidad Libre)  
ASCEMCOL (Asociación Sociedades  
Científicas de Estudiantes de Medicina)