

# REPORTE DE UN CASO CLÍNICO DE HOLOPROSENCEFALIA

## *Report of holoprosencefaly*

Lisette Chan-Guevara<sup>1</sup>

Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Libre de Cali. Colombia  
ASCMECOL-ACEMLI

### RESUMEN

*Holoprosencefalia es la no segmentación del prosencéfalo, se caracteriza por defectos en la línea media y se presenta con hipertelorismo, nariz corta, labio y paladar hendido, filtrum amplio, microcefalia e hidrocefalia, crisis convulsivas y anomalías endocrinológicas. Se relata el caso de un paciente varón de tres meses de edad y con antecedentes maternos de: G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>A<sub>0</sub>C<sub>0</sub>, 15 años de edad y control prenatal completo. Embarazo normal que a las 34 semanas se diagnostica defecto del Sistema nervioso Central (SNC) y retardo del crecimiento intrauterino. Parto institucional, recién nacido pretérmino de 36 semanas, peso: 1900gr, cianótico, no llanto, requirió oxígeno. Se hospitaliza por 12 días, Ecografía y TAC cerebral evidenciaron Holoprosencefalia, sin hipertensión-endocraneana. Al mes de vida se hospitaliza por síndrome convulsivo, neumonía, síndrome coqueluchoide; se le sigue por consulta externa, paciente con fiebre interdiaria 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. Se le realiza una punción lumbar resultando meningitis bacteriana por lo que se inicia el manejo antibiótico. Posteriormente, dificultad respiratoria severa, roncus, sibilancias, posible broncoaspiración. Electrolitos: Na:155,3mEq/L=mEq/L, K:5,95mEq/L=mEq/L. Cl:121mEq/L, problemas de cortisol y panhipopituitarismo, inicia reemplazo hormonal. Neurología refiere agenesia cerebral, reacciones con tallo cerebral y cerebelo. De mal pronóstico, hace paro-cardiorespiratorio por lo que se realizan 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 y fallece. La Holoprosencefalia es un defecto del SNC ligado a mal pronóstico. En este caso, el paciente reaccionaba con tallo cerebral y cerebelo, además hubo panhipopituitarismo, alteraciones hormonales y meningitis bacteriana que compliaron más el cuadro.*

**Palabras clave:** Holoprosencefalia, Panhipopituitarismo, Meningitis Bacteriana.

### ABSTRACT:

*Holoprosencefaly is the not segmentation of the prosencefalous. It is characterized by faults in the average line. Appears with hipertelorism, short nose, cleft palate and lip, wide filtrum, microcephaly and hidrocefaly. Convulsive crisis and endocrinological anomalies. Masculine patient, 3 months of age. Mother: G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>A<sub>0</sub>C<sub>0</sub>, 15 years. Prenatal control: complete. Normal pregnancy. To the 34 weeks, there is diagnosed fault of the central nervous system and delay of the intrauterine growth. Institutional childbirth. Newborn child up-to-term, 36 weeks, Weight:*

*1900gr. Cyanotic. Not weeping. Required oxygen. It is hospitalized for 12 days. Ultrasound scan and cerebral TAC: Holoprosencefaly, without endocranean hypertension. A month after childbirth, it is hospitalized by convulsive syndrome, pneumonia, coqueluchoide syndrome, follow-ups for external patient consultation with daily inter-fever and convulsive episodes for one month. Hospitalization happens after three generalized convulsive tonic-clonic episodes. Irritable. Ocular hipertelorism. Nose of bridge is short and wide. Lip and palate hendido, umbilical hernia, inguinoescrotal hernia and micropenis. Hipertonía. Retard (delay) of the psychomotor development. Lumbar puncture proved Bacterial Meningitis. Begins antibiotic managing. Later, it develops a severe respiratory impedance, roncus, sibilance's, possibly broncoaspiration. Electrolytes: Na: 155.3mEq/L K:5.95mEq/L Cl:121mEq/L. Problems of cortisol and panhipopituitarism. Initiates hormonal replacement. Neurology recounts cerebral impotence reactions with cerebral stem and cerebellum. Bad forecast (prediction) prognosis. Cardiorespiratory arrest. Maneuvers of*

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina y Cirugía IX Semestre, Universidad Libre Cali.

**Correspondencia:** Lisette Chan Guevara.

Correo electrónico: [Lisettechan@yahoo.es](mailto:Lisettechan@yahoo.es)

Manuscrito recibido el 30 de octubre de 2006 y aceptado para publicación el 18 de diciembre de 2006

cardiopulmonary resuscitation were performed. Continues in bad general condition. Periods of apnea, low saturation. Thoracic expansibility diminished. Patient does 3 cardiorespiratory strikes; in the third strike, there is no response to resuscitation. Patient expires (dies). The Holoprosencefaly is a fault of the central nervous system tied to bad prognosis. In this case, the patient was reacting with cerebral stem and cerebellum. Besides, panhipopituitarism hormonal alterations and bacterial meningitis complicated more the case.

**Keywords:** Holoprosencefaly, Panhipopituitarism, Bacterial Meningitis.

## 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 quien dará origen a estructuras como el prosencéfalo, el mesencéfalo y el romboencéfalo (2,3,12). Cualquiera alteración que ocurra en estos importantes periodos 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 (4). Se debe tener en cuenta que tan sólo el 38% de los fetos diagnosticados de Holoprosencefalia sobreviven al parto (4).

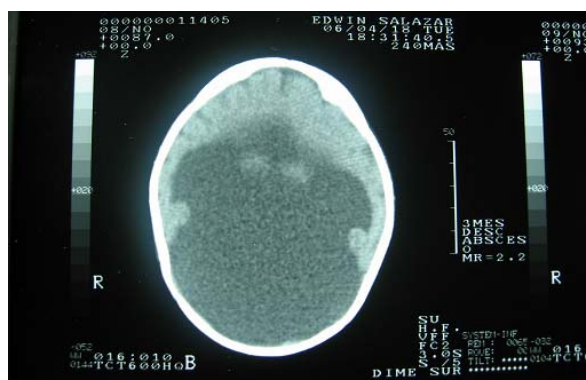
Existen tres clases de holoprosencefalia: lobar, la semilobar y la lobar, esta última la forma menos grave de la enfermedad. En cualquiera de los tres tipos, los niños presentan una morfología facial característica: hipotelorismo, cebocefalia, nariz corta con gran ensilladura, labio leporino y paladar 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 (1,4). 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 3 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 se produzca una destrucción de más del 90% de la glándula para que se produzca Panhipopituitarismo, los síntomas se manifestarán según las hormonas afectadas (20). 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 a pensar siempre pronóstico poco alentadores, deseamos compartir éste caso clínico, tomado de el 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 3 meses, recién nacido pretérmino de 36 semanas, quien al nacimiento se deja hospitalizado en UCI pediátrica 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 (Figura 1). A su egreso el paciente continúa en control con Neurología Pediátrica.



**Figura 1.** TAC cerebral se observa ventriculomegalia severa, leve persistencia de fisura interhemisférica. Sin hipertensión endocraneana. Diagnóstico: Holoprosencefalia.



**Figura 2.** TAC Cerebra completo: Holoprosencefalia Lobar con ventriculomegalia severa sin línea media, sin evidencias de colecciones

que el paciente presenta fiebre interdiaria 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 solicita pruebas diagnósticas pertinentes, con resultados dentro de los límites normales. Se toma punción lumbar y se diagnóstica meningitis bacteriana; se inicia manejo con cefotaxime endovenoso, se solicita nuevo TAC cerebral donde se encuentra Holoprosencefalia Lobar con ventriculomegalia severa sin línea media, sin evidencias de colecciones

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, 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 transluminación positiva, leve-



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

mente hipertónico, sin signos de hipertensión endocraneana, desarrollo psicomotor no adecuado para la edad ya que no presenta sostén cefálico (Figura 3). Se deja hospitalizado en sala de Infecto Pediatría.

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, la radiografía 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. Se realiza interconsulta con Neurología Pediátrica, quienes evidencian que su facie corresponden a un síndrome de la línea media y que el paciente presenta agenesia cerebral por malformaciones del desarrollo del SNC, especificando que el paciente solo esta 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 cardíaca ni respiratoria, se inician maniobras de reanimación cardiopulmonar a lo que responde adecuadamente y se traslada a cui-

datos intermedios.

Se resuelve remitir a nivel III no encontrando 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 3 paros cardiorrespiratorios más, a los cuales responde satisfactoriamente a RCP, pero en el último episodio no se encuentra respuesta y fallece.

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 gr. 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 hendido, 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 3 primos con labio y paladar hendido; además de las hospitalizaciones ya mencionadas, presentó otras 3 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 3° semana donde aparece la placa neural, la cual se fusiona y como resultado se forma el tubo neural, el cual en su

porción cefálica presenta 3 dilataciones que darán origen al prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo<sup>(2,3)</sup>.

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<sup>(1, 4, 6, 7,8)</sup>.

Existen tres clases de holoprosencefalia, la lobar, semilobar y alobar, al paciente descrito en este caso clínico, se le realizó diagnóstico imagenológico de holoprosencefalia lobar<sup>(4)</sup>, 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, 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 hendido, 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 sólo 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 sólo orificio nasal situada debajo de unos ojos subdesarrollados y muy juntos<sup>(1,4,6,7,8)</sup>.

La etiología de la mayoría de los casos de holoprosencefalia siguen siendo desconocidas, 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<sup>(1)</sup>. 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 a 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 dependiendo de cuáles sean las hormonas afectadas<sup>(20)</sup>.

En el presente caso, 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 un 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<sup>(13, 15-19)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. BArriga Oropeza Jorge, Murillo Sanchez Consuelo, Agreda Guerrero Julio, Lenis Vargas Erick, Jusbach Bartos A, Caso Clínico holoprosencefalia. A propósito de dos casos. Revista de la sociedad boliviana de pediatría. 1986; 25:50-55.
2. Moore k.I. Y Persaud t.v.n. 1999. Embriología clínica 6ª ed. Ediciones interamericana-mc graw-hill. 1998.
3. Langman s. Embriología médica. 7ª ed. Ediciones panamericana. 1996.
4. M. Izquierdo, a. Avellaneda; holoprosencefalia. Instituto de investigación de enfermedades raras. Diciembre-2003.
5. Nelson. Tratado de pediatría - decimoquinta edición. Macgraw-hill

- interamericana. 2002.
6. Barona p. Holoprosencefalia secundaria a trisomía 13: Reporte de un caso. Act pediátr esp.; 48:429-31. 1990.
7. Suárez pérez juan, departamento de biología celular, genética y fisiología de la uma, el gen de la ciclopi. 1997.
8. Jiménez v. Divulgación científica. Holoprosencefalia: Ciclopes y otras malformaciones en el siglo xxi. 19/08/2005.
9. Uribe Uribe Carlos, Arana Chancon Abraham, Lorenzana Pombo Pablo, Fundamentos De Medicina. Neurología, corporación para la investigación biológica, antioquia, colombia. Edic. 3ª. 2002.
10. Masoli I Diego, Urzúa V Fernando, Rodríguez A Juan Guillermo, Koller C Osvaldo, Parra C Mauro, Muñoz S Hernán, Pizarro R Oscar. La esquizoencefalia, obstetricia y ginecología, campus oriente, facultad de medicina, universidad de chile. 2000.
11. 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.
12. Alfred B. Kurtz, Md Usa Vol X N° 108 - Septiembre 2001, El Sistema Nervioso Central fetal. 2001.
13. Safeir Byro Ricardo, Heyes Dorado Juan Pablo, Paniagua Guzmán Rina, Aguayo Acasigüe Marioly. Esquizoencefalia. Médico pediatra "hospital obrero n° 3" - c.n.s; santa cruz de la sierra, bolivia. 2003.
14. Ortega Juan Fernando. Revista chilena de pediatría, issn 0370-4106, rev chil pediátr 76 (3); 287-290, 2005.
15. 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.
16. Harris Rj. Septo-optic dysplasia with growth hormone deficiency (de morsier syndrome). Arch dis child; 47: 973-6. 1999.
17. 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 pediátr; 45: 614-8. 1996.
18. Rodríguez Walter. Porencefalia. Reporte De Un Caso Y Revisión De La Literatura. Med Int mex 2002; 18(1):60-62. Núm. 1. 2002.
19. Sales Llopis J.; Nieto Navarro J.; Botella C.. Hidrocefalia. Asunción, servicio de neurocirugía del hospital general universitario de alicante. 2004.0
20. Ascaso Jorge. Insuficiencia hipofisiaria. Universidad de chile. Art. 40 (2); 24; 245. 1998.