

# Displasia septo-óptica: Presentación de seis pacientes estudiados mediante RM y discusión de su patogenia

J.M. Ramos Fernández \*, J. Martínez San Millán \*\*, R. Barrio Castellano\*\*\*, R. Yturriaga Matarranz\*\*\*, G. Lorenzo Sanz \*, J.M. Aparicio Meix \*

**Resumen. Fundamentos.** La displasia septo-óptica, consiste en la asociación de la hipoplasia de los nervios ópticos y la agenesia del septum pellucidum, con frecuencia junto a una deficiencia de factores reguladores hipotalámicos. En la imagen por resonancia magnética (RM) de estos pacientes se encuentran anomalías en la forma y tamaño del tallo pituitario, la adenohipófisis y la neurohipófisis. Algunos presentan además esquisencefalia, lo cual se ha propuesto por algunos autores como un componente más del síndrome, hecho que ha sido rebatido por otros.

**Pacientes y método.** Presentamos la revisión clínica y neuroanatómica de seis niños con displasia septo-óptica estudiados con imagen por RM, sobre la casuística de los cinco últimos años de una sección de Neuropediatría. Se pretendió, en base a la discusión neuroembriológica de los aspectos morfológicos de los pacientes, determinar el tipo de malformación y tiempo en que acaeció la noxa que condujo a ella.

**Resultados.** De los seis casos, en dos se evidenciaron signos netamente disruptivos con afectación asimétrica de los nervios ópticos, disrupción terminal de cuerpo calloso, indemnidad de la hoz cerebral y la afectación en la conformación del cortex, en oposición a los rasgos disgenéticos de los otros cuatro.

**Conclusión.** Nuestros hallazgos, sugieren que esta entidad puede ser el resultado de al menos dos procesos patogénicos distintos, esto es, una forma "menor" de holoprosencefalia (disgenesia) o una disrupción por tanto, más tardía en el curso de la gestación.

*An Esp Pediatr 1996;45:614-618.*

**Palabras clave:** Malformación cerebral; Displasia septo-óptica; Síndrome de De Morsier; Esquisencefalia.

## SEPTO-OPTIC DYSPLASIA: REPORT OF SIX PATIENTS STUDIED BY USING MR AND DISCUSSION OF THEIR PATHOGENESIS

**Abstract. Objective:** Septo-optic dysplasia, which consists of the association of the hypoplasia of the optic nerves and the agenesia of the septum pellucidum, is frequently associated with deficiency of hypothalamic releasing factors. In Magnetic Resonance (MR) of these patients, anomalies in the form and size of the pituitary stalk, adenohipophysis and neurohipophysis are found. Some cases show schizencephaly and it has been proposed as an added component of the syndrome by some authors. This fact has been refuted by others.

**Patients and methods:** We present the clinical and neuroanatomic

revision of six children with septo-optic dysplasia studied by MR imaging over the last five years in our Department of Neuropediatrics. The aim was, that through the neuroembryological discussion of the morphopathological aspects of the patients, to determine the malformation and the time in which the injury, which was the underlying cause, occurred.

**Results:** From the six cases, in two only disruptive signs were evident with the optic nerves being affected asymmetrically, disruption of the corpus callosum, falx cerebri indemnity and effects in the cortex conformation. This was opposed to the dysgenic features in the other four cases which had no disruptive features.

**Conclusions:** Our findings suggest that this entity could be the result of at least two different pathogenic processes, that is, a minor form of holoprosencephaly (dysgenesis) or a disruption which, therefore, occurs later in gestation.

**Key words:** Cerebral malformation. Septo-optic dysplasia. Morsier's syndrome. Schizencephaly.

## Introducción

La hipoplasia congénita de los nervios ópticos asociada a alteraciones del septum pellucidum fue descrita por primera vez por De Morsier<sup>(1)</sup>. En 1970 Hoyt<sup>(2)</sup> señaló la alta incidencia de disfunción hipotálamo pituitaria, que atribuyó a lesión diencefálica con deficiencia en la liberación de factores reguladores hipotalámicos<sup>(3)</sup>. Aproximadamente 1 de cada 3 casos presenta además diabetes insípida<sup>(4)</sup>. En 1972 se describe el primer caso donde el septum pellucidum estaba intacto<sup>(5)</sup>. Posteriormente este hecho ha sido referido con más frecuencia<sup>(6)</sup> estando presente en un 49% de los casos<sup>(7)</sup>. En 1985 se publican los primeros casos de hipoplasia de nervio óptico unilateral<sup>(6)</sup>. Algunos presentaban esquisencefalia y ello se ha relacionado con la existencia de crisis comiciales<sup>(8)</sup>.

Los primeros estudios con resonancia magnética (RM) practicados en pacientes con síndrome de De Morsier permitieron evaluar con mayor precisión el área hipotálamo hipofisaria, revelando anomalías en la forma y el tamaño del hipotálamo, tallo y adenohipófisis<sup>(9,10)</sup>.

Aportamos el estudio de RM en seis pacientes con síndrome de De Morsier en orden a elucidar sus características neuroanatómicas así como inferir, en base a éstos, el momento y la manera en que se desencadena la alteración a lo largo del desarrollo embrionario-fetal del SNC. A la vista de nuestros hallazgos puede deducirse que esta entidad es el resultado de al menos dos procesos patogénicos diferentes.

\*Sección de Neuropediatría, \*\*\*Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. \*\*Servicio de Resonancia Magnética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia: José Miguel Ramos Fernández.

C/ Rafael Bergamín 18 6º-C. 28043 Madrid.

Recibido: Septiembre 1995

Aceptado: Agosto 1996

Tabla I Hallazgos clínicos relevantes

Paciente sexo/edad	Ceguera	Hipoglucemia neonatal	Defecto endocrino	Diabetes insípida	Baja estatura	Retraso mental	Convulsiones
1 F/3,5 a.	Bilateral	+	Múltiple	-	+	+	+
2 M/7,3 a.	Unilateral	+	Múltiple	-	+	+	Parcial
3 M/4,3 a.	Bilateral	-	(*)	-	-	-	-
4 M/3,4 a.	Bilateral	-	(*)	-	-	-	-
5 F/5,3 a.	Bilateral	+	Múltiple	-	+	-	-
6 M/6,5 a.	Bilat. ambiopía	+	GH (**)	-	+	+	-

*F: femenino; M: masculino. (\*) No existía evidencia clínica de alteración endocrina. (\*\*) Hormona de crecimiento.*

Tabla II Hallazgos relevantes en la RM

Paciente	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Esquisencefalia	-	+	-	-	-	-
Polimicrogiria-sust. gris heterotópica	-	+	-	-	-	+
Septum pellucidum	Presente	Presente	Presente	Ausente	Remanente anterior	Remanente anterior
Cuerpo calloso	Completo y adelgazado	Hipogenético	Completo y adelgazado	Completo y adelgazado	Completo y adelgazado	Hipogenético
Nervios ópticos	Hipoplasia bilateral	Hipoplasia unilateral	Hipoplasia bilateral	Hipoplasia bilateral	Hipoplasia bilateral	Hipoplasia bilateral
Quiasma	No visible	No visible	No visible	No visible	No visible	Visible
Hoz cerebri	Ausente	Normal	Hipoplástica	Hipoplástica	Hipoplástica	Normal
Ventriculos	Normales	3° pequeño	3° pequeño Laterales dilatados	3° pequeño	3° pequeño Laterales dilatados	3° pequeño

## Pacientes y método

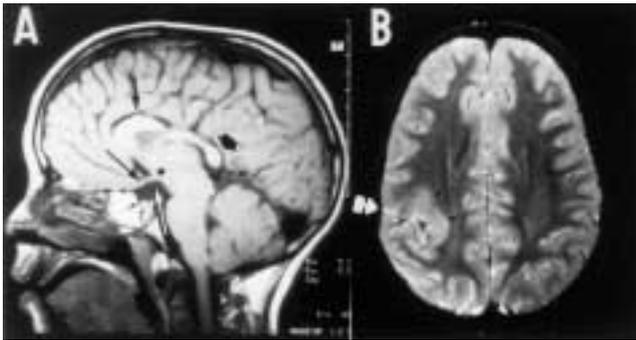
Se analizaron los diagnósticos de los pacientes atendidos en los últimos cinco años en la sección de Neuropediatría de nuestro hospital, para revisar retrospectivamente aquellos con diagnóstico de displasia septo-óptica en los que se contase con el estudio de imagen por RM y se hallaron seis pacientes (3 masculinos y 3 femeninos). Las imágenes RM de los pacientes, obtenidas mediante sistema de 1,5 Tesla y cortes cada 3 mm sagitales, coronales y transversales potenciados en T1, T2 y densidad protónica, fueron revisadas prestando atención a los siguientes aspectos. Se evaluó la vía óptica incluyendo los nervios ópticos intracraneales, el quiasma y los tractos ópticos, así como el septum pellucidum para valorar su presencia o ausencia, y los hemisferios cerebrales en orden a descartar alteraciones en la conformación del manto cortical. Valoramos el grosor del cuerpo calloso y la existencia de zonas disgenéticas o destruidas. Del área hipotálamo-hipofisaria se determinó el tamaño de la silla turca, adeno y neurohipófisis, tallo, hipotálamo y recesos supraquiasmático e infundibular.

Las características clínicas escogidas en la revisión fueron la presencia de ceguera, el control neonatal de la glucemia, la presencia al diagnóstico de defectos endocrinos, le existencia de

afectación del patrón de crecimiento, la presencia de retraso mental y la asociación de crisis convulsivas.

## Resultados

La revisión de los aspectos clínicos se muestra en la Tabla I. En cuanto a los aspectos neuroanatómicos, de todos los casos estudiados, en dos de ellos se hallaron alteraciones en la migración asociadas a esquisencefalia de labios cerrados en el paciente 2 (Fig. 1) y áreas de polimicrogiria con aumento del espesor de la corteza en el paciente 6 (Fig. 2). El septum pellucidum estaba prácticamente completo en 3 casos, ausente en uno y existía un remanente septal en dos (Tabla II). El cuerpo calloso estaba muy adelgazado en todos los casos salvo en los pacientes 2 y 6 en que eran hipogenéticos con ausencia de cuerpo, esplenio y pico, asociados a hiperplasia del trígono. Los nervios ópticos eran claramente hipoplásicos en todos los casos. En uno de ellos de modo unilateral y en otro se asociaba a microftalmía. En ningún caso se detectó retraso en la mielinización de la sustancia blanca. En cuatro de ellos existía hipoplasia de la sustancia blanca que afectaba exclusivamente a cápsula interna. La hoz cerebri estaba ausente en un caso, normal en 2 e hipoplásica en otros dos (Tabla II).



**Figura 1** (paciente 2): **A)** Imagen RMN Sagital potenciada en T1 spin-echo (TR/TE: 500/20) que presenta agenesia parcial del cuerpo calloso. Nótese la ausencia de cuerpo, esplenium y rostrum; sólo se visualizan el genu y la parte anterior del cuerpo (flecha ancha-larga); existe un pseudoesplenium (flecha ancha-corta) que corresponde a una hiperplasia de la comisura posterior. El tercer ventrículo, el hipotálamo (asterisco) y el tracto óptico (flecha larga) son hipoplásicos. El tallo pituitario (flecha blanca) está ausente. La silla turca es muy pequeña y se visualiza una pequeña adenohipófisis en su interior sin que se evidencie la brillantez de su lóbulo posterior, que parece estar ausente. **B)** Imagen RMN Axial potenciada en T2 spin-echo (TR/TE: 2000/90) donde se evidencia una esquisencefalia de labios cerrados parieto-occipital (flecha blanca) con paquigiria (flechas negras).

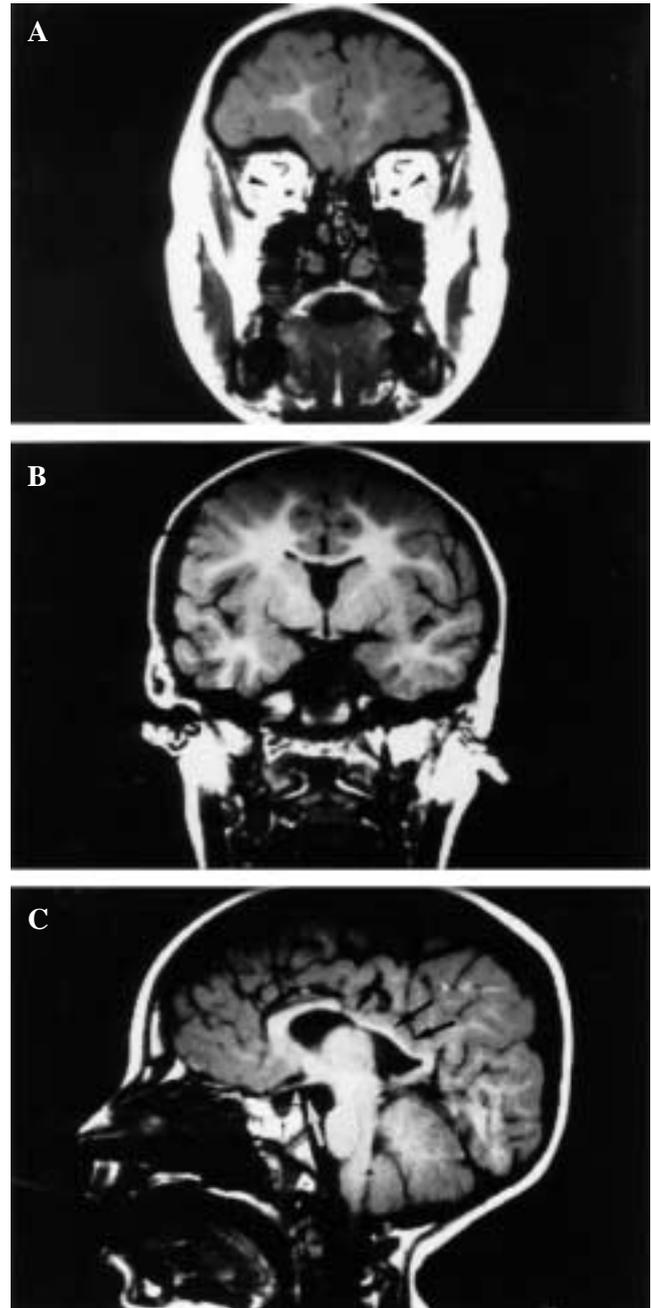
En cuanto al área hipotálamo-hipofisaria fue constante encontrar un hipotálamo de pequeño tamaño con alteraciones en la morfología del tallo y de la adenohipófisis. Otros hallazgos en relación al área hipotálamo-hipofisaria se presentan en la tabla III.

### Discusión

Las teorías que intentan explicar la patogénesis del síndrome de De Morsier son confusas. Por un lado están quienes defienden que se trata de una forma incompleta de holoprosencefalia y por lo tanto una disgenesia inductiva en la diverticulización del prosencéfalo del embrión<sup>(1)</sup>. Por otro, hay quien la atribuye a un insulto en el desarrollo del feto, y entonces se trata de una disrupción imputable a un agente infeccioso, teratógeno o a una insuficiencia vascular<sup>(12-14)</sup>. No obstante, existen autores que cuestionan la entidad del síndrome<sup>(15)</sup>.

A pesar de las semejanzas clínicas e incluso aparentemente neurorradiológicas, los casos de los pacientes números 2 y 6 presentan rasgos diferenciales (Figs. 1 y 2) con respecto a los otros cuatro. Tales son la afectación asimétrica de los nervios ópticos en el paciente 2, la morfología del cuerpo calloso (CC) con ausencia de cuerpo esplenio y pico, e hiperplasia de la comisura hipocampal (Figs. 1a y 2c), la indemnidad de la hoz cerebral, y la afectación en el manto cortical, que se traduce en la presencia de una esquisencefalia de labios cerrados con displasia cortical y heterotopias neuronales en la vecindad de la esquisencefalia para el paciente 2 (Fig. 1b) y áreas de polimicrogria frontal junto a microcefalia en el paciente 6 (Fig. 2a).

Conviene recordar que las primeras fibras que atraviesan la placa comisural (primordio del cuerpo calloso, comisura an-



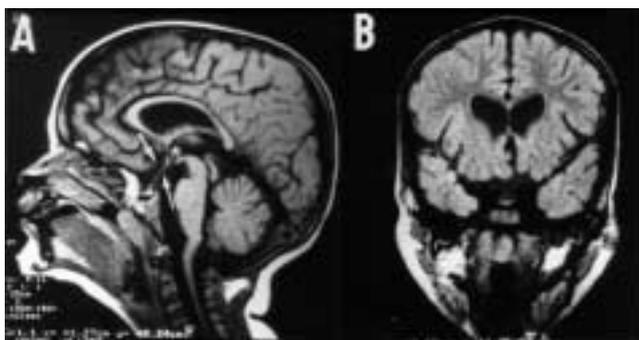
**Figura 2** (paciente 6). **A)** Imagen RMN coronal potenciada en T1 (TR/TE 500/20). Note el aumentado espesor de la sustancia gris junto a polimicrogria. **B)** Ausencia de septum pellucidum e hipoplasia de los nervios ópticos. **C)** Imagen RMN sagital potenciada en T1 (TR/TE 500/20). Agenesia parcial del cuerpo calloso. Nótese la ausencia de cuerpo, esplenium y rostrum; sólo se visualizan el genu y la parte anterior del cuerpo. La hiperplasia de la comisura posterior representa un pseudoesplenium.

terior y comisura hipocampal) en el feto, aparecen en torno a la 12<sup>a</sup>-13<sup>a</sup> semanas de gestación (50-60 mm de longitud) dando lugar a lo que vendrá a ser la parte posterior del genu del CC. El crecimiento ulterior del CC sigue un sentido anteroposterior

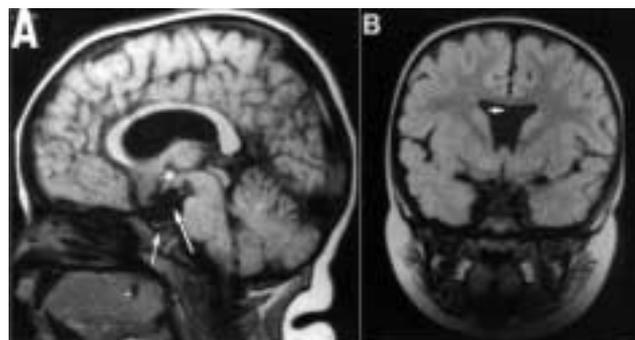
Tabla III Hallazgos RM del área hipotálamo-pituitaria

Caso	Silla turca	Adenohipófisis	Neurohipófisis	Tallo pituitario	Hipotálamo	Receso quiasmático	Receso infundibular
1	P	A	A	A	P	A	A
2	P	P	A	A	P	A	A
3	P	P	P	Elongado	P	A	Presente
4	N	P	A	A	P	A	A
5	N	P	A	A	P	A	A
6	N	P	A	Adelgazado	P	Presente	A

*P= pequeño/a; N= normal; A= ausente.*



**Figura 3** (paciente 3). **A)** Imagen RMN sagital potenciada en T1 (TR/TE 500/25). Ausencia de quiasma óptico (flecha ancha). La parte anterior del tercer ventrículo (asterisco) y el hipotálamo están hipoplásicos. El tallo pituitario está distorsionado y elongado (flecha blanca delgada). La silla turca y la adenohipófisis están disminuidas en tamaño (flecha negra). **B)** Corte RMN coronal potenciado en densidad protónica (TR/TE: 2000/25). Los nervios ópticos intracraneales no se visualizan.



**Figura 4** (paciente 4). **A)** Corte sagital potenciado en T1 (TR/TE: 500/25). No es visible el quiasma óptico. El tercer ventrículo (asterisco) y el hipotálamo son de tamaño reducido. El tallo pituitario está ausente (flecha larga). La adenohipófisis es pequeña y no se visualiza neurohipófisis. **B)** Imagen coronal potenciada en densidad protónica (TR/TE: 2000/25). Ausencia completa de septum pellucidum (flecha).

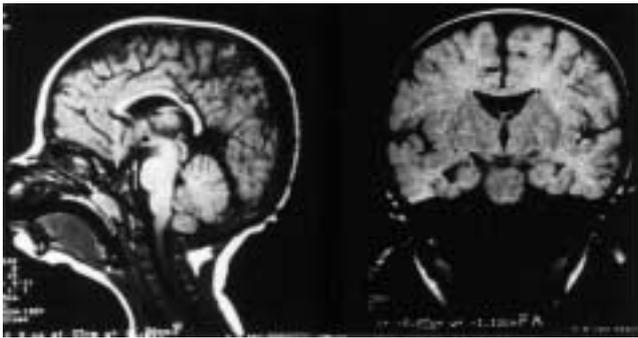
para conformar el cuerpo y esplenio, y un sentido posteroanterior para completar el genu y el rostrum del CC<sup>(16,17)</sup>. El proceso de formación se completa hacia la semana 20 de gestación. En base a ello se puede conjeturar que la noxa que condujo a la alteración descrita para los pacientes 2 y 6, actuó mas allá de la 12ª semana y por lo tanto con cinco a seis semanas de separación con respecto a la fecha en que ocurren los defectos de inducción ventral en que se incluyen las holoprosencefalias. La indemnidad en estos dos casos de la hoz cerebral afianza la separación de un proceso que interfiera la inducción ventral.

La confluencia de esquisencefalia en el síndrome de De Morsier, ha sido interpretada hasta hace poco como un rasgo más del espectro de presentación<sup>(8)</sup>. La esquisencefalia es una alteración en la conformación del manto cortical cuya máxima expresión es la continuidad de la corteza con el epéndimo (cicatriz pio-ependimaria), aunque existen diversos grados de profundidad de la invaginación de la corteza. Se cree que es la consecuencia de un fallo en la perfusión, ya sea por hipotensión/isquemia o por acción de un teratógeno o agente infeccioso que actúa entre la 12ª y la 24ª semanas de gestación. Cuanto más precoz sea el insulto mayor la alteración en la estratificación y or-

ganización de la corteza, y cuanto más extenso, más profunda será la invaginación cortical<sup>(18)</sup>. Los trabajos de Barkovich<sup>(18)</sup> y Barth<sup>(19)</sup> indican que las displasias corticales tanto en la forma de esquisencefalia como de polimicrogiria provienen del mismo proceso patogénico, de naturaleza vascular.

La esquisencefalia asociada a displasia cortical con heterotopias en el paciente 2 (Fig. 1b) explica el porqué de la presencia de crisis parciales y el retraso psicomotor moderado. Indica además que la patogénesis de este caso va más allá de un trastorno del clivaje anterior (5ª a 8ª semanas de gestación). Lo mismo, aunque en distinto grado puede decirse del caso 6 (Fig. 2a). Existe una coincidencia hemisférica en la hipoplasia del nervio óptico que es ipsilateral a la esquisencefalia, lo cual puede interpretarse como dependientes del mismo insulto vascular.

La hipoplasia de los nervios ópticos puede acompañar a las alteraciones descritas en las holoprosencefalias o puede ser el resultado del daño producido por un teratógeno en el primer trimestre de la gestación<sup>(13,14,20)</sup>. Así lo demuestra la constatación de que el consumo de drogas puede desencadenar disrupciones como microftalmía, hipoplasia de los nervios ópticos, disgenesia retiniana, ausencia de septum pellucidum, CC, y esquisencefalia asociada a heterotopias de la sustancia gris<sup>(14)</sup>.



**Figura 5** (paciente 5). **A)** Imagen RMN sagital potenciada en T1 (TR/TE: 500/25). El quiasma óptico no es visible. El tercer ventrículo y el hipotálamo son muy pequeños. No existe tallo pituitario (flecha pequeña). La adenohipófisis es también pequeña (flecha grande) y no se visualiza neurohipófisis. El cuerpo calloso es muy delgado. **B)** Imagen coronal potenciada en T1 (TR/TE: 500/ 25). Ausencia de septum pellucidum.

En oposición a los pacientes 2 y 6, el resto forma un grupo donde no se observan alteraciones disruptivas (Figs. 3, 4 y 5), y salvo en el caso del paciente 4, en que la hoz cerebri era normal, en el resto estaba ausente o hipoplásica. En todos ellos la afectación de los nervios ópticos era bilateral, y en ningún caso se observaron heterotopias neuronales ni alteraciones en el espesor y conformación de las circunvoluciones del manto cortical. Las convulsiones y el retraso psicomotor en el paciente 1 la atribuimos a las complicaciones endocrinas de la etapa neonatal.

En base a lo discutido hasta este punto, es lícito conjeturar, apoyando las afirmaciones de Barkovich et al<sup>(21)</sup>, que es posible que sean ciertas las dos teorías patogénicas hasta hoy expuestas para el síndrome de De Morsier. Esto es, o bien puede que se trate de una forma incompleta de holoprosencefalia, o si se acompaña de heterotopias neuronales, esquisencefalia y disrupción en el cuerpo calloso sin hipoplasia de la hoz cerebri, se trate de una forma de expresión de las esquisencefalías y por consiguiente el resultado final de un proceso destructivo. Pensamos al igual que otros autores<sup>(22)</sup> que estamos ante dos entidades diferentes aunque pueden parecer la misma.

## Bibliografía

- De Morsier G. Etudes sur les dysraphies cranioencephaliques III: agenesie du septum lucidum avec malformation du tractus optiques: la dysplasie septo-optique. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 1956; **77**: 267-292.
- Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet*, 1970; **1**: 893-894.
- Kaplan SL, Grumbach MM, Hoyt WF. A syndrom of hypopituitary dwarfism, hypoplasia of optic nerves and malformation of porencephalon. *Pediatrics Res*, 1970; **4**: 480-481.
- Masera N, Grant DB, Stanhope R, Preece, MA. Diabetes insipidus with impaired osmotic regulation in septo-optic dysplasia and agenesis of the corpus callosum. *Arch Dis Child*, 1994;**70**:51-53.
- Billson F, Hopkins IJ. Optic hypoplasia and hypopituitarism. *Lancet*, 1972; **1**: 905.
- Margalith D, Jun Tze W, Janes E. Congenital optic nerve hypoplasia whit hypothalamic-pituitary dysplasia. *Am J Dis Child*, 1985; **139**: 361-166.
- Benner JD, preslan MW, Gratz E, Joslyn J, schwartz M , Kelman S. Septo-optic dysplasia in tow siblings. *A J Ophthalmol*, 1990; **109**: 632-637.
- Kuban KCK, Teele RL, Wallman J. Septo-optic-dysplasia-schizencephaly: radiographic and clinical features. *Pediatr Radiol*, 1989; **19**: 145-150.
- Kaufman LM, Miller MJ, Mafee MF. Magnetic resonance imaging of pituitary stalk hypoplasia. *Arch Ophthal*, 1989; **107**: 1485-1489.
- Ramos-Fernández JM, Barrio-Castellano R, Yturriaga Matarranz R, Lorenzo-Sanz G, De Miguel-Durán F, Aparicio Meix JM. Displasia septo-óptica: ausencia de tallo hipofisario en la RMN. *An Esp Pediatr*, 1992; **37**: 324-326.
- Leech RW, Shuman RM. Holoprosencephaly and related cerebral midline anomalies: a review". *J Child Neurol*, 1986; **1**: 3-18.
- Landrieu P, Evrard P. La dyplasie septo-optique: etude clinique et elements d'un conseil genetique. *J Genet Hum*, 1979; **27**: 329-341.
- Skarft B, Hoyt CS. Optic nerve hypoplasia in childrem: association with anomalies of the endocrine and CNS. *Arch Ophthalmol*, 1984; **102**: 62-67.
- Dominguez R, Aguirre A, Slopis JM, Bohan TP. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs. *AJDC*, 1991; **145**: 688-695.
- Lyon G, Beaugeri. Congenital developmental malformations. En: *Fetal and neonatal neurology an neurosurgery*. Raven Press, 1991. p 235.
- Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *AJNR*, 1988; **9**: 493-501.
- Barkovich AJ Lyon G, Evrard P. Formation, maturation and disorders of white matter. *AJNR*, 1992; **13**: 447-461.
- Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics". *AJNR*, 1992; **13**:85-94.
- Barth PG. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci*, 1987;**14**:1-16.
- Roberts-Harry J, Green SH, Willshaw ME. Optic nerve hypoplasia: associations an management. *Arch Dis Childhood*, 1990; **65**: 103-106.
- Barkovich AJ, Fram EK, Norman D. Septo-optic dysplasia: MR imaging. *Radiology*, 1989; **171**: 189-192.
- Osborn RE. Schizencephaly and septo-optic dysplasia: separate entities. *Pediatr Radiol*, 1989; **20**: 137.