

M.LL. Carrasco Marina<sup>1</sup>, J. Ramos Lizana<sup>2</sup>, M. Vázquez López<sup>1</sup>, J. Garrote de Marcos<sup>1</sup>, A. Arregui Sierra<sup>1</sup>

*An Esp Pediatr 1997;46:613-616.*

### Holoprosencefalia lobar asociada a diastematomielia como causa de paraparesia congénita

#### Introducción

La holoprosencefalia es una rara malformación congénita del cerebro que se produce por un fallo en la inducción notocordal, para que el prosencéfalo se diferencie en diencéfalo y telencéfalo, éste se separe en dos hemisferios y se formen las vesículas ópticas y los tractos olfatorios<sup>(1)</sup>. El desarrollo de la cara también se ve afectado en este proceso, que ocurre más activamente entre la quinta y la sexta semanas de gestación. El grado de severidad de la malformación permite clasificarla en alobar, semilobar y lobar<sup>(1)</sup>.

La diastematomielia es un defecto en la embriogénesis del tubo neural que podría ser debido a la formación de un canal neuroentérico accesorio, el cual daría origen a una médula bífida. Dicho defecto se produciría a partir de la tercera semana de gestación<sup>(2)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la holoprosencefalia lobar, al contrario de lo que ocurre en las formas más severas, están mal establecidas<sup>(1)</sup>. La holoprosencefalia se ha relacionado anteriormente con defectos de cierre del tubo neural, aunque el mecanismo fisiopatológico último de esta asociación no ha sido aclarado<sup>(3)</sup>.

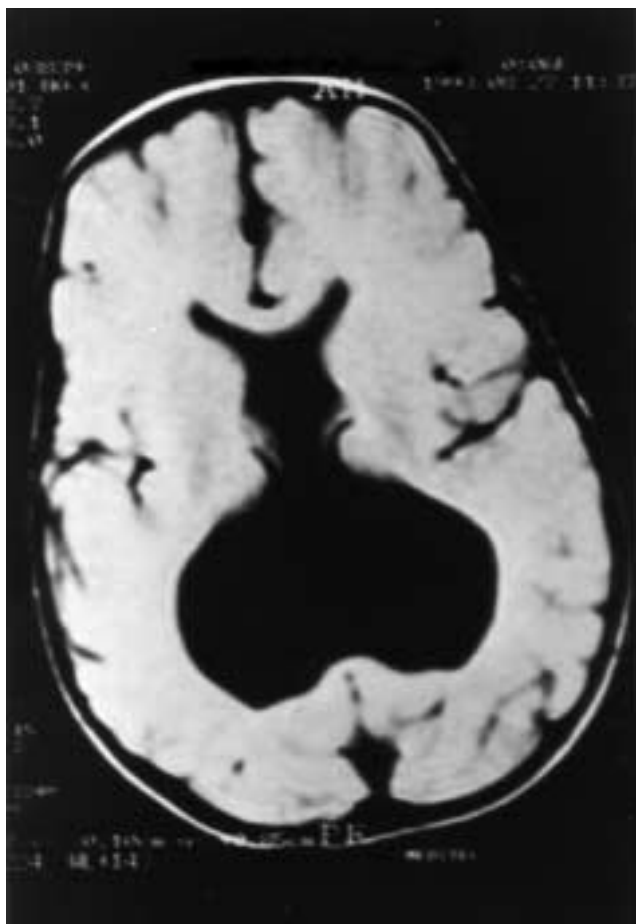
Presentamos el caso de una niña controlada desde el periodo neonatal por haberle detectado intraútero un quiste en fosa posterior y en la que se demostró la rara asociación de holoprosencefalia lobar y diastematomielia como causa de paraparesia congénita.

#### Caso clínico

Segunda hija de padres sanos no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés, nacida de embarazo sin patología. En la ecografía prenatal que se realizó al tercer trimestre se detectó un quiste de fosa posterior en el feto.

El parto se produjo a término mediante cesárea, por presentación de nalgas, con un Apgar de 9/9 y un pH de cordón de 7,33/7,39. No precisó reanimación.

A la exploración presentaba: Peso = 2,650 kg (P 10-25), talla = 46,5 cm (P 10-25), perímetro cefálico = 33,5 cm (P 50-



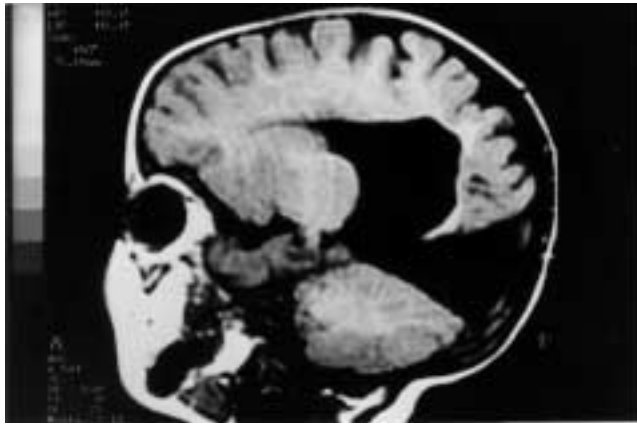
**Figura 1.** Holoprosencefalia lobar: Corte axial de RM craneal en T1, que muestra los lóbulos cerebrales bien formados con una cavidad ventricular única y ausencia de séptum pelúcidum.

75). Tenía orejas de implantación baja y micrognatia, sin otros rasgos dismórficos, fontanela a nivel, buena reactividad a estímulos y pares craneales normales. Se objetivó debilidad y marcada disminución de la motilidad espontánea en miembros inferiores, con reflejos miotáticos vivos, hipertonia y contractura de caderas y rodillas, que mantenía, respectivamente, en flexo-abducción y extensión. Dicha postura fija era más evidente en el miembro inferior derecho. No presentaba disminución en el volumen de las masas musculares ni deformidades óseas. El to-

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Hospital «Severo Ochoa», Leganés (Madrid). <sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital «Torrecárdenas», Almería

Correspondencia: M<sup>a</sup> Ll. Carrasco Marina, Servicio de Pediatría, Hospital «Severo Ochoa», Avenida de Orellana s/n, 28911 Leganés, Madrid.

Recibido: Julio 1996  
Aceptado: Enero 1997



**Figura 2.** Holoprosencefalia lobar: Corte sagital de RM craneal en T1, que permite apreciar el quiste dorsal.

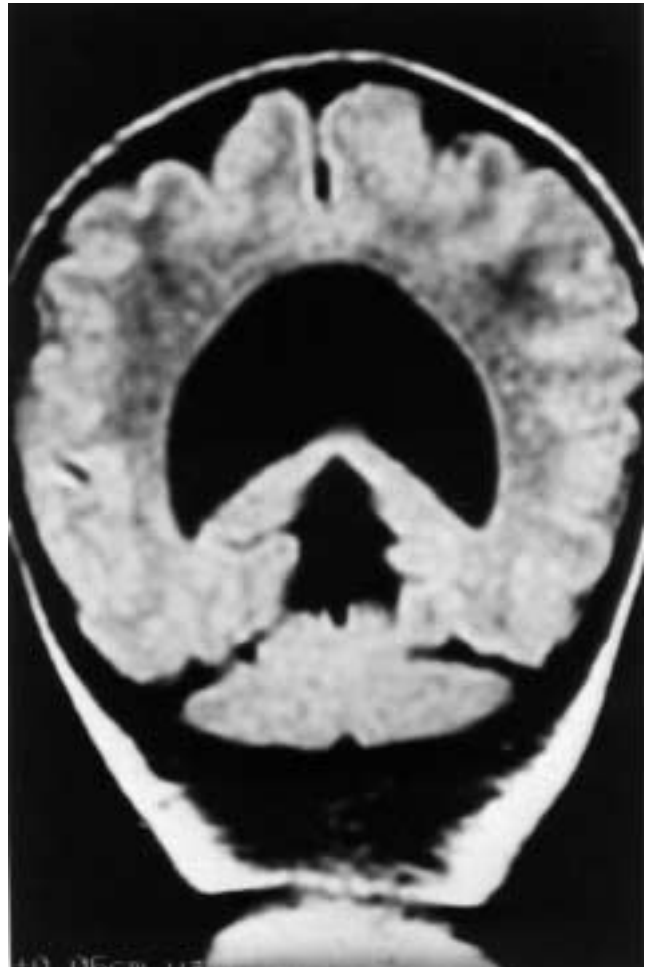
no axial estaba discretamente disminuido. La actitud, motilidad espontánea y los reflejos osteotendinosos de los miembros superiores eran normales, sin inclusión de pulgares.

En la ecografía cerebral realizada al nacer se visualizó, en los cortes coronales anteriores, la existencia de cisura interhemisférica y astas frontales de morfología normal. En los cortes coronales posteriores se objetivó una cavidad ventricular única a nivel de las astas occipitales, sin cisura interhemisférica, y en los sagitales, en fosa posterior, una imagen quística en situación medial, con el cuarto ventrículo y el cerebelo de características normales.

La RM cerebral permitió confirmar la fusión de los hemisferios cerebrales en su porción posterior, la existencia de una cavidad monoventricular única y de un quiste dorsal entre los lóbulos occipitales, hallazgos compatibles con el diagnóstico de holoprosencefalia lobar (Figs. 1, 2 y 3).

Se realizó una ecografía de caderas que mostraba una cobertura acetabular menor del 50% en la cabeza femoral derecha, siendo la izquierda de características normales. El cariotipo no presentaba alteraciones y la serología de infección congénita fue negativa.

La paciente pudo ser dada de alta en pocos días para seguimiento ambulatorio. A los 25 días de vida inició mal control de temperatura corporal y episodios de cianosis de minutos de duración, durante los cuales no se afectaba el nivel de conciencia. La exploración neurológica no demostró cambios respecto a la del nacimiento. El EEG fue normal y los episodios cedieron espontáneamente en unos días. A los seis meses y medio el perímetro cefálico era de 41 cm (P 3), mantenía aceptable interés por el medio, presentaba sostén cefálico completo y manipulaba objetos con ambas manos. En la exploración persistía la paresia de miembros inferiores, con la misma postura fija y asimétrica por contractura de caderas y rodillas, los reflejos miotáticos estaban exaltados y el tono aumentado. La motilidad y fuerza de los miembros superiores era normal. No había adquirido la sedestación. A nivel dorsal bajo se objetivaron telangiectasias cutáneas y escoliosis, sin seno dérmico, realizándose una RM medular en la



**Figura 3.** Holoprosencefalia lobar: Corte coronal de RM craneal en T1, que demuestra una cisura interhemisférica poco profunda.

que se apreció un adelgazamiento de la médula en su porción dorsal, y en los cortes axiales, la existencia de diplomielia (Figs. 4 y 5).

En la actualidad, a los dos años y medio, su situación es de paraparesia espástica, no ha conseguido la sedestación ni la bipedestación y ha sido intervenida por luxación de caderas. También presenta estrabismo, retraso psíquico moderado y mal control de la temperatura corporal.

## Discusión

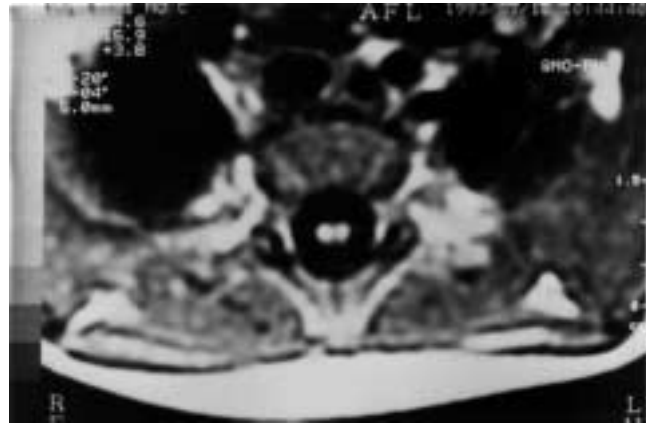
La holoprosencefalia lobar es la forma menos severa de una malformación congénita que se produce por un defecto de la diferenciación del prosencéfalo en telencéfalo y diencéfalo. En ella la separación entre los dos hemisferios cerebrales se ha producido en mayor o menor medida, pero no es completa. No hay séptum pelúcidum. La cisura interhemisférica y la hoz cerebral son patentes desde el occipucio hasta la parte anterior de los lóbulos frontales, pero pueden ser poco profundas, lo que permite diferenciarla de la displasia septo-óptica o de la ausencia de séptum pelúcidum aislada<sup>(1,4)</sup>. Al contrario de lo que ocurre en



**Figura 4.** Diastematomyelia: Corte sagital de RM medular en T1, que demuestra adelgazamiento medular en todo el segmento dorsal.

las formas más severas (alobar y semilobar), de uniforme mal pronóstico, sus manifestaciones neurológicas son poco conocidas. Algunos pacientes tienen espasticidad, movimientos atetósicos o retraso mental. Las crisis comiciales son frecuentes, aunque no tanto como en las formas más graves. Las anomalías faciales (generalmente hipotelorismo y hendiduras de línea media) son paralelas al grado de severidad de la malformación y aparecen más a menudo en las formas semilobar y alobar<sup>(1,5)</sup>.

La etiología de la holoprosencefalia es heterogénea. La mayoría son casos esporádicos, en los que el riesgo de recurrencia en futuras gestaciones es del 6%<sup>(1,6)</sup>. Se ha establecido la influencia de factores ambientales como diabetes materna mal controlada, y se sospecha de otros como alcohol, infecciones prenatales (rubéola, toxoplasmosis), ingestión materna de salicilatos, altas dosis de anticonceptivos, quinina, ácido retinoico, cortisona o irradiación<sup>(3,7)</sup>. También se han demostrado alteraciones cromosómicas (trisomía 13, 18p-), así como una herencia monogénica autosómica dominante, a veces con una expresión muy leve del trastorno, o recesiva, por ejemplo formando parte del síndrome de Meckel-Grubel (encefalocelo u holopro-



**Figura 5.** Diastematomyelia: Corte axial de RM medular en T1, que muestra la médula dividida en 2 hemimédulas.

sencefalia, polidactilia postaxial y quiste renal)<sup>(1,3,7)</sup>. El riesgo de recurrencia en estos casos es aún mayor. En la actualidad se intenta establecer las bases moleculares para las diferentes formas genéticas de holoprosencefalia<sup>(7)</sup>.

El término diastematomyelia proviene del griego diastema, que significa separación, y es una modalidad rara de disrafismo espinal oculto, en el que una porción de la médula está dividida longitudinalmente. En la actualidad se considera que existen dos tipos: el tipo I, que consistiría en dos hemimédulas, con su correspondiente duramadre, separadas por un septo medial osteocartilaginoso, y el tipo II, en el que las dos hemimédulas estarían contenidas en un mismo saco dural, separadas por un septo medial fibroso, no rígido<sup>(2)</sup>. A veces se usa el término diplomielia para estos últimos casos. La diastematomyelia puede manifestarse clínicamente por deformidades en extremidades inferiores, generalmente asimétricas (pies cavos o equinovaros), acompañadas de diversos grados de paresia. Es frecuente encontrar vejiga neurógena, escoliosis y anomalías cutáneas en la línea media. A veces el cuadro es progresivo atribuyéndose este carácter a la limitación de la ascensión característica de la médula<sup>(8)</sup>.

Nuestra paciente presentaba, desde el periodo neonatal, una paraparesia con contracturas articulares, lo que sugería que la limitación de la motilidad de los miembros inferiores habría estado presente desde la vida intrauterina. Las contracturas articulares congénitas (artrogriposis), consecuencia de hipoquinesia fetal, se han relacionado anteriormente con malformaciones cerebrales<sup>(9)</sup>. Incluso se ha descrito un síndrome de holoprosencefalia con hipoquinesia, de probable herencia autosómica recesiva o ligada a X, que resultó letal para los pacientes, y en el que el grado de holoprosencefalia era severo<sup>(10)</sup>. Aunque la clínica de la holoprosencefalia lobar es menos conocida que la de las formas más graves (retraso mental, escaso contacto con el medio, convulsiones, apneas, espasticidad), se sabe que puede producir retraso mental, espasticidad o movimientos atetósicos<sup>(1)</sup>. Al estar asociada con menos frecuencia a anomalías faciales es más fácil que sea un hallazgo en el estudio de un re-

trazo psicomotor o una parálisis cerebral, como ocurrió en el caso publicado por Shank y Wilson<sup>(11)</sup>, que fue evaluado por diplegia espástica, retraso mental moderado e hiperactividad. Nosotros no hemos encontrado descrita previamente la asociación entre la forma menos severa de holoprosencefalia y contracturas articulares congénitas. En nuestro caso la afectación motora de los miembros inferiores era grave y estaba presente desde el periodo prenatal probablemente debido a la malformación medular acompañante.

La holoprosencefalia se ha relacionado con defectos severos de cierre del tubo neural. así, se han encontrado casos de anencefalia, espina bifida o mielomeningocele y casos de holoprosencefalia en la misma familia. Shiota encontró que entre 150 embriones con holoprosencefalia, 14 tenían exencefalia y/o mielosquisis<sup>(3)</sup>. Los hijos de madre diabética o alcohólica tienen unas veces defectos de cierre del tubo neural y otras, holoprosencefalia<sup>(3)</sup>. A su vez, un 4,1% de hermanos de pacientes con disrafismos oculares presentan defectos severos de cierre del tubo neural<sup>(12)</sup>.

Recientemente, Martínez-Frías y cols. han realizado un estudio epidemiológico en el que concluyen que la prevalencia de holoprosencefalia asociada a disgenesia caudal es mayor que la justificada sólo por el azar<sup>(13)</sup>. El mecanismo fisiopatológico último de esta relación no está aclarado, aunque Morichon-Delvallez y cols. sugieren que la región terminal del cromosoma 7 contiene genes implicados en el desarrollo del SNC y la región caudal, por lo que alteraciones a ese nivel podrían dar origen a ambas malformaciones<sup>(14)</sup>.

En conclusión: el presente caso ilustra la necesidad de descartar malformaciones medulares ocultas en todos los casos de holoprosencefalia, incluso en las formas menos severas, especialmente si el paciente presenta escoliosis o lesiones cutáneas en la línea media.

## Bibliografía

- 1 DeMyer W. Holoprosencephaly(cyclopia-arhinencephaly),in N.C. Myrianthopoulos, editor: Handbook of clinical neurology, 1987, Elsevier Science Publishers B. V. pp 225-244.
- 2 Pang D, Dias M, Barmada-Abdah M. Split cord malformation. Part 1: A unified theory of embryogenesis for double cord malformations. *Neurosurgery* 1992; **31**:451-479.
- 3 Cohen MM. Perspectives on holoprosencephaly: Part III. Spectra, distinctions, continuities and discontinuities. *Am J Med Genet* 1989; **34**:271-288.
- 4 Fitz CR. Holoprosencephaly and related entities. *Neuroradiology* 1983; **25**:225-238.
- 5 DeMyer W, Zeman W, Palmer CG. The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephalia (arhinencephaly). *Pediatrics* 1964; **34**:256-263.
- 6 Roach E, DeMyer W, Conneally PM et al. Holoprosencephaly: Birth data, genetic and demographic analysis of 30 families. *Birth Defects. Original article series* 1975; **11**:294.
- 7 Munke M. Clinical, cytogenetic, and molecular approaches to the genetic heterogeneity of holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 1989; **34**:237-245.
- 8 Sheptak PE. Diastematomyelia-diplomyelia. In Vinken PJ, and Bruyn GW (Eds), *Handbook of clinical neurology*, Vol. 32. Amsterdam, North Holland publishing Co. 1978; pp. 239-284.
- 9 Hageman G, Willemsse J. The pathogenesis of fetal hypokinesia. A neurological study of 75 cases of congenital contractures with emphasis on cerebral lesions. *Neuropediatrics* 1987; **18**:22-33.
- 10 Morse RP, Rawnsley E, Sargent SK, Graham JM. Prenatal diagnosis of a new syndrome: holoprosencephaly with hypokinesia. *Prenat Diagn* 1987; **7**:631-638.
- 11 Shanks DE, Wilson WG. Lobar holoprosencephaly presenting as spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol* 1988; **30**:383-386.
- 12 Carter CO, Evans KA, Till K. Spinal dysraphism: Genetic relation to neural tube malformations. *J Med Genet* 1976; **13**:343-350.
- 13 Martínez-Frías ML, Bermejo E, Garcia A, Galan E, Prieto E. Holoprosencephaly associated with caudal dysgenesis: a clinical-epidemiological analysis. *Am J Med Genet* 1994; **53**:46-51.
- 14 Morichon-Delvallez N, Delezoide AL, Vekemans M. Holoprosencephaly and sacral agenesis in a fetus with a terminal deletion 7q36-7qter. *J Med Genet* 1993; **30**:521-524.