



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

"DEFECTOS DE DIVERTICULACION DEL SNC
(HOLOPROSENCEFALIA) DETECTADOS EN PACIENTES
DEL HGM OD".

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA

ESPECIALIDAD DE RADIOLOGIA E IMAGEN

P R E S E N T A

DR. JAVIER ALONSO OJEDA VALENZUELA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



TUTOR Y ASESOR DE TESIS: DRA. MAGDALENA RAMIREZ ARELLANO
DR. HUGO EDUARDO PELAEZ GONZALEZ

MEXICO, D. F.

AGOSTO 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11242

U.N.A.M.

**Universidad Nacional Autónoma de México
División de Estudios de Postgrado
Hospital General de México O. D.**

**DEFECTOS DE DIVERTICULACIÓN DEL SNC
(HOLOPROSENCEFALIA) DETECTADOS EN PACIENTES DEL
HGM, O. D.**

Tesis de postgrado para obtener el título
De la especialidad de Radiología e Imagen

PRESENTA

Dr. JAVIER ALONSO OJEDA VALENZUELA

0351480

Tutor: Dra. Magdalena Ramírez Arellano

Asesor: Dr. Hugo Eduardo Peláez González

México, D.F.

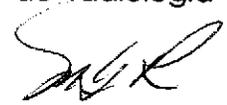
Agosto de 2005.

**DEFECTOS DE DIVERTICULACIÓN DEL SNC
(HOLOPROSENCEFALIA) DETECTADOS EN PACIENTES DEL
H. G. M. O. D.**

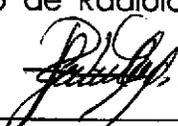
Estudio de los casos de holoprosencefalia, su
clasificación morfológica y estudio de sus
asociaciones.



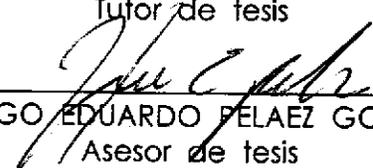
DR. JUAN GONZALEZ DE LA CRUZ
Jefe del servicio de radiología e imagen



DRA MARTHA GUEVARA RASCADO
Profesora titular del curso de Radiología e Imagen.



DRA MAGDALENA RAMÍREZ ARELLANO
Tutor de tesis



DR. HUGO EDUARDO PELAEZ GONZALEZ
Asesor de tesis

México D. F. Agosto 2005



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: OLGA VALENZUELA SAUIER
ALONSO
FECHA: 22 SEPTIEMBRE 2005
FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

A MI ESPOSA CRISTINA POR SU INFINITA PACIENCIA Y AMOR.

A MI HIJA ANDREA YANELY, POR SU CARIÑO CON EL BESO Y ABRAZO QUE SIEMPRE ME RECONFORTA.

A MIS PADRES MAXIMILIANO Y CONCEPCION, POR ENSEÑARME A SER UN HOMBRE DE BIEN.

A MIS PROFESORES DE LA ESPECIALIDAD DE RADIOLOGIA E IMAGEN QUE ME BRINDARON ENSEÑANZA EN ESTE TIEMPO.

A MIS AMIGOS DE LA ESPECIALIDAD Y DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO POR SU TOLERANCIA Y SOBRE TODO EL BUEN HUMOR.

ASÍ COMO A MIS PACIENTES QUE SIEMPRE ME ENSEÑARON UN MUNDO ILIMITADO DE CONOCIMIENTOS.

Y A TODOS AQUELLOS QUE DE UNA U OTRA FORMA TOMARON PARTE EN MI FORMACION COMO MEDICO.

INDICE

I. Justificación	3
II. Objetivo General	4
III. Objetivos Especificos	5
IV. Descripción del tipo de estudio	6
• Tipo de estudio	6
• Población	6
• Criterios de exclusión	6
V. Recursos Humanos	7
• Requisitos para realización de estudios	7
VI. Recursos Materiales	8
VII. Introducción	9
VIII. Embriología	9
• Ectoblasto	9
• Gononefrotomo	10
• Somatopleura	10
• Esplacnopleura	10
• Cavidad celomica	10
• Tubo neural	11
• Vesículas cerebrales	12
• Fases de cinco vesículas y tres curvaturas	13
IX. Resultados del proceso embrionario del SNC	14
X. Cambios que se establecen en las cavidades cerebrales	16
• Canal central medular	16
❖ Placas basales	16
❖ Placas alares	16
• Cuarto ventrículo	17
❖ Placas basales	17
❖ Placas alares	18
• Mesencéfalo	18
• Diencefalo	19
❖ Placas basales	19
❖ Placas alares	20
• Vesículas telencefálicas	21
XI. Holoprosencefalia	24
• Definición	24
• Frecuencia	25
• Etiología	26

XII. Clasificación actual de la Holoprosencefalia	28
XIII. Variedades de la HPE Alobar	28
XIV. Incidencia	30
XV. Descripción de los tipos de HPE	32
▪ HPE Alobar	32
▪ HPE Semilobar	33
▪ HPE Lobar	33
XVI. Anomalías asociadas	34
XVII. Variante de la línea media interemisferica	35
XVIII. Displasia Septo-Óptica	36
XIX. Arminencefalia	38
XX. Factores de riesgo asociado a las HPE	39
XXI. Prevención	40
▪ Probabilidad de que se repita	40
▪ Pronostico	41
XXII. Valor de la Resonancia Magnética Prenatal	42
XXIII. Estadios del desarrollo de la cara	44
XXIV. Malformaciones faciales en la HPE	45
XXV. Patrones de fisuras labiopalatinas	45
XXVI. Casos del HGM reportados por Patología	47
XXVII. Resultados	48
XXVIII. Presentación de casos clínicos	50
▪ Caso 1	51
▪ Caso 2	52
XXIX. Bibliografía	54

JUSTIFICACION

La frecuente confusión entre el extremo morfológico de éstas anomalías (Holoprocencefalia alobar) y otros casos como la hidrocefalia obstructiva ó la anencefalia, justifica la diferenciación y descripción de las diferentes tipos de presentación de las holoprocencefalías, así como anomalías o síndromes asociados.

Cabe mencionar que como efecto del desconocimiento de estas alteraciones, se han tenido casos en los cuales se ha colocado una válvula de derivación ventrículo peritoneal, sin el beneficio que tendría la descompresión de la hidrocefalia obstructiva, siendo en su mayoría innecesario.

Se seleccionaron casos que se diagnosticaron en pacientes del Hospital General de México OD., La mayoría de ellos corresponden con la etapa prenatal y fueron evaluados por ultrasonido.

OBJETIVOS

Evaluar diversos casos patológicos en donde su origen se asocie a un defecto de la diverticulación del sistema nervioso central (SNC).

Hacer una correlación entre los orígenes embriológicos y características morfológicas de los trastornos de la formación de las cavidades y hemisferios cerebrales.

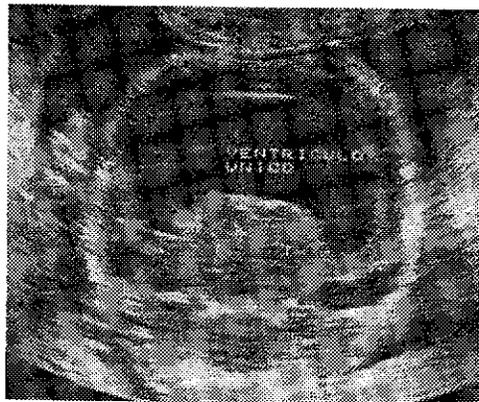
Revisar la embriología, fisiopatología y aspectos de la imagen diagnóstica, principalmente en el periodo prenatal.

Diferenciar este trastorno en combinación de otras causas de hidrocefalia que nos permitan diferenciar los casos en los cuales la colocación de una válvula ayuda a la mejoría de que aquellos que no tendrán efectos favorables.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Determinar la frecuencia de presentación de las holoprosencefalias y síndromes asociados.
- 2.- Clasificar los diferentes subtipos de holoprosencefalias.
- 3.- Relación que tiene con otros defectos en otros órganos y sistemas.
- 4.- Enlistar su correlación con otros posibles defectos morfológicos y cromosómicos (Trisomías).

En la figura siguiente se muestra un corte coronal del cráneo, donde existe una cavidad monoventricular y fusión de los tálamos. El manto cortical no define hoz del cerebro que divida los hemisferios cerebrales.



Tipo de estudio:

Estudio observacional y descriptivo, mediante la revisión de todos los casos encontrados con defecto(s) de diverticulación del sistema nervioso central.

Población: Todos los casos que en el corte cumplan con las características estructurales asociadas éstos trastornos.

Criterios de exclusión:

Casos no correspondientes al defecto descrito.

RECURSOS HUMANOS:

Médicos Radiólogos de base, **adscritos** al ultrasonido de Ginecología y Obstetricia .

Residentes de la especialidad de **Radiología e Imagen** que en su momento se encontraron rotando en el departamento de Ultrasonido.

Médicos del servicio de **ginecología y pediatría** que nos permitieron observar a los productos o recién nacidos, según el caso.

Médicos de base y residentes que nos informaron, en su oportunidad, de los diagnósticos que emitió el servicio **patología** del Hospital General de México OD.

Médicos de genética en los casos en donde fue posible su detección oportuna.

Técnicos de radiología que se encargaron de tomar las proyecciones radiográficas de los casos en que así se requirió.

Personal administrativo relacionado con los trámites de las pacientes, así como los que en forma voluntaria prestaron los expedientes de las pacientes estudiadas para completar éste trabajo, tanto en ginecología como en patología.

REQUERIMIENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS:

Todas las pacientes acudieron a su estudio, sin ningún requerimiento especial, pero preferentemente se les indica no acudir en ayuno y con sus estudios previos.

Sí los hallazgos ecográficos lo requirieron, se les pidió llenar la vejiga urinaria.

En todos los casos encontrados se interrogó factores de riesgo referidos previamente.

RECURSOS MATERIALES:

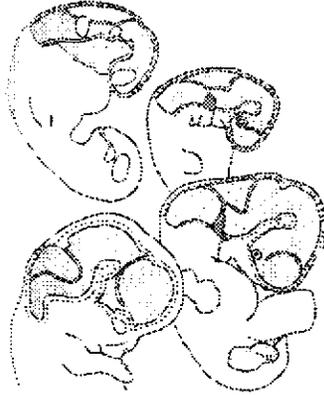
EQUIPOS UTILIZADOS:

- 1.- Ultrasonido TOSHIBA TOSBEE.
- 2.- Ultrasonido TOSHIBA CAPASSE.
- 3.- Cámara multiformato para el equipo Chapase.
- 4.- Cámara de papel térmico SONY, para el equipo TOSBEE.

- 5.- Papel térmico SONY UPP-110 (110 mm x 20 mm).
- 6.- Película de 10 x 8" para ultrasonido (cámara multiformato).
- 7.- GEL ULTRAPHONIC hipoalergénico.
- 8.- Batas para paciente, sábanas para las camillas.
- 9.- Película radiográfica de 14 x 17" en casos donde se tomaron radiografías.
- 10.- Cámara fotográfica digital SONY. (DSC- S75).
- 11.- Equipo de computo personal para realizar los reportes y elaborar la tesis.

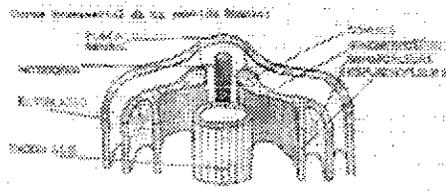
INTRODUCCION

Embriología:



El sistema nervioso central (SNC) deriva del ECTOBLASTO, conjuntamente con la piel. Es la hoja más externa del embrión.

La hoja media del embrión se denomina MESOBLASTO y en ella distinguimos de dentro a fuera: NOTOCORDA o parte central del mesoblasto, que recorre todo el embrión.



SE MUESTRAN LA DIFERENTES Hojas que muestran las diferentes derivaciones del embrión .

Partes laterales (derecha e izquierda constan de):
SOMITOS: a expensas de los cuales se formará el aparato locomotor (huesos, ligamentos y músculos).

GONONEFROTOMO: a partir del cual se formarán las gónadas y el riñón. Este se divide en dos láminas:

SOMATOPLEURA: o lámina externa que tapiza el interior del cuerpo embrionario.

ESPLACNOPLEURA: o lámina interna que tapiza el tubo digestivo

CAVIDAD CELÓMICA: espacio vacío que se halla entre ambas láminas

En el ectoblasto, en su línea medio-dorsal muy pronto se forma un engrosamiento que se llama PLACA NEURAL, primer vestigio del Sistema Nervioso. En la piel del embrión distinguimos ahora dos partes: la parte neural y el resto, del que derivará la piel y los órganos de los sentidos.



PLACA NEURAL SURCO NEURAL CORDON NEURAL TUBO NEURAL

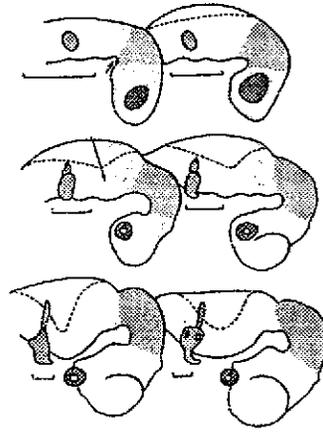
DESARROLLO DE LA PLACA EMBRIONARIA.

Al avanzar el desarrollo del embrión esta placa se deprime originándose el surco neural, que al proseguir la depresión forma el CANAL NEURAL y finalmente al unirse los dos bordes de dicho canal se forma el TUBO NEURAL. Antes de que se cierre el Canal Neural, de sus bordes se desprenden células que emigran en dirección ventral del cuerpo embrionario formando la denominada CRESTA NEURAL. A expensas de estas células se formarán los ganglios raquídeos, simpáticos, parte de las meninges y los melanóforos que dan el color a la piel.

De hecho, la formación de la Placa Neural está dirigida por la Notocorda que al liberar sustancias químicas induce la formación en el Ectoblasto de dicha Placa Neural.

En el Tubo neural distinguimos inmediatamente dos partes fundamentales:
PORCIÓN ENCEFALICA DEL TUBO NEURAL: parte superior más voluminosa situada en la cabeza del embrión y de la que derivará el Encéfalo.
PORCIÓN MEDULAR DEL TUBO NEURAL: parte más estrecha y larga, situada en el tronco del embrión y de la que derivará la médula espinal.

La porción encefálica crece de forma desigual dando lugar a tres dilataciones separadas por dos estrangulaciones. A estas dilataciones se les denomina VESICULAS que arriba a bajo se denominan: PROSENCEFALO, MESENCEFALO Y ROMBENCEFALO.



Vistas laterales de embriones, de la semana 12 a 18. Se omitió la semana 16.

FASE DE TRES VESICULAS Y DOS CURVATURAS

Al continuar su proceso de crecimiento y tener que acomodarse a la cavidad craneal, la porción encefálica se ve obligada a incurvarse a nivel del Mesencéfalo dando lugar a la primera curvatura o CURVATURA DEL VERTICE.



FASES DE TRES VESICULAS Y DOS CURVATURAS

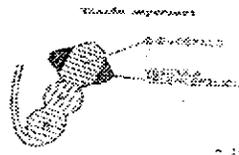
Inmediatamente después aparece la segunda curvatura entre el Rombencéfalo y lo que va a ser la Médula espinal denominada CURVATURA NUCAL (por corresponder a la zona de la nuca en el adulto, separando el encéfalo de la Médula espinal).

FASE DE CINCO VESICULAS Y TRES CURVATURAS

El prosencéfalo crece más a nivel de sus paredes laterales que del resto, de tal manera que aparecen lateralmente dos nuevas Vesículas denominadas VESICULAS TELENCEFALICAS, separadas por un límite o surco cóncavo en dirección craneal.

El prosencéfalo toma ahora las denominaciones de Vesículas telencefálicas, sus partes laterales y Diencéfalo su parte central.

Seguidamente tiene lugar otro proceso de incurvación a nivel de la parte media del Rombencéfalo dando lugar a la CURVATURA PONTINA. Esta curvatura permite dividir el Rombencéfalo en dos partes: a la parte más craneal se la denomina METENCEFALO y a la más caudal MIELENCEFALO.



FASE DE CINCO VESICULAS Y TRES CURVATURAS

RESULTADOS DEL PROCESO EMBRIONARIO DEL S.N.C.

Las dos vesículas telencefálicas y el Diencefalo forman el cerebro en el adulto. De cada una de las vesículas se derivará un hemisferio cerebral.

El diencefalo constituye el cerebro medio.

Del mesencéfalo derivará el mesencéfalo del adulto.

Del Metencéfalo deriva el Cerebelo y la Protuberancia o puente.

Del mielencéfalo deriva el Bulbo Raquídeo.

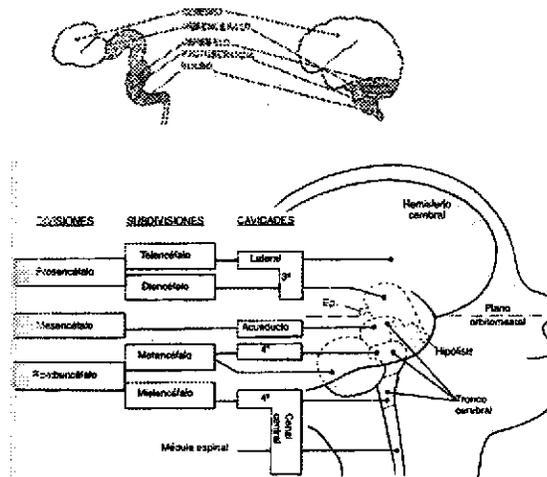
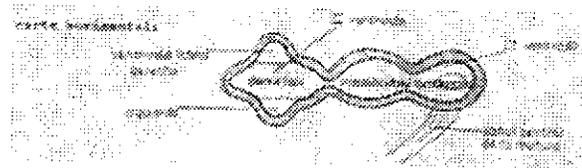


Diagrama de flujo con representación de los orígenes de las estructuras vistas en el cerebro de un niño.

Al mismo tiempo que se producen estos cambios externos en el Tubo neural, se producen también una serie de cambios en su interior. El tubo neural posee una luz interna. Observamos como esta luz va adquiriendo diversas formas a medida que se van formando las distintas Vesículas y Curvaturas.

La luz de la Porción Medular se denomina Canal Central de la Médula Espinal. Esta se continúa con la luz de la Cavidad Rombencefálica o IV Ventriculo que a su vez se continua con la luz del Mesencéfalo y ésta con la luz del Diencéfalo o III Ventriculo o Ventriculo Medio.

Este Ventriculo medio comunica con la luz de las Vesículas telencefálicas denominadas VENTRICULO LATERAL DERECHO y VENTRICULO LATERAL IZQUIERDO (o I y II ventriculos) separados ambos por el tabique transparente o Septum Pellucidum. La comunicación entre el III y los Ventriculos laterales se realiza mediante el denominado Agujero de Monroe.



SISTEMA VENTRICULAR EMBRIONARIO

Cambios que se establecen a nivel de cada una de las cavidades cerebrales

1) A NIVEL DEL CANAL CENTRAL DE LA MEDULA ESPINAL

Las paredes que limitan dicho canal crecen de un modo desigual, dando lugar a la formación de un surco longitudinal llamado SURCO LIMITANTE DE HIS. Este surco nos permite diferenciar en las paredes del canal:



MEDULA ESPINAL

Dos PLACAS BASALES: situadas por delante del surco de His. La zona de contacto entre ambas placas constituye la Comisura Basal. Todo lo que en el adulto deriva de las placas Básales, tendrá significación motora.

Dos PLACAS ALARES: situadas por detrás del surco de His. La zona de contacto entre ambas placas constituye

la comisura alar. Todo lo que en el adulto deriva de las Placas Alares, tendrá significación sensitiva.

2) A NIVEL DE LA LUZ DEL IV VENTRICULO

Las paredes que limitan la luz del IV Ventrículo crecen de un modo desigual, formándose un surco que recorre longitudinalmente todo el IV ventrículo y se denomina SURCO LIMITANTE DEL IV VENTRICULO el cual se continua en dirección caudal con el Surco limitante de His. Este surco permite dividir el Rombencéfalo en:

Dos PLACAS BASALES, situadas por delante y contactando a nivel de la Comisura Basal. Tendrán significación motora.

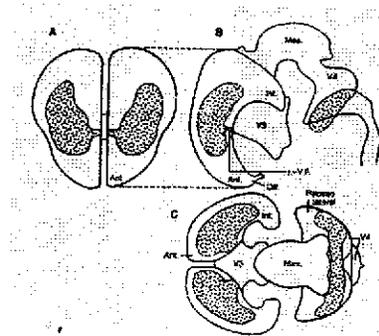
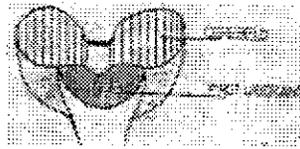


FIG. Las cavidades ventriculares al final del período embrionario 8 semanas de edad

Dos PLACAS ALARES, situadas por detrás y contactando a nivel de la Comisura Alar. Tendrán significación sensitiva.

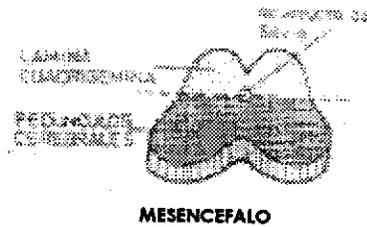
En un estadio posterior esta disposición varía según se trate del Metencéfalo o del Mielencéfalo: A nivel del Metencéfalo las Placas Alares y las Básales dan lugar a la Protuberancia y Cerebelo, mientras que a nivel del Mielencéfalo las Placas Alares y las Básales dan lugar al Bulbo Raquídeo. La comisura Alar no formará tejido nervioso, sino que permaneciendo en un estado rudimentario formará en el adulto una lámina epitelial denominada LAMINA TECTORIA DEL IV VENTRICULO.



PROTUBERANCIA Y CEREBELO

3) A NIVEL DE LA LUZ DEL MESENCEFALO

La luz del Mesencéfalo está limitada por unas paredes que crecen de una manera uniforme, ahogando su luz hasta dar lugar a un conducto denominado ACUEDUCTO DE SILVIO. Una línea transversal imaginaria nos permite diferenciar por delante la Placa Basal y por detrás la Placa Alar. Posteriormente a la Placa Alar se nos formará en el adulto la LAMINA CUADRIGEMINA y de la Placa Basal los PEDUNCULOS CEREBRALES.

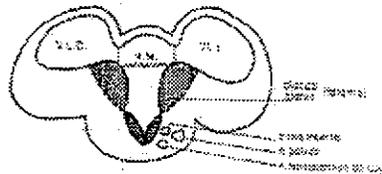


MESENCEFALO

4) A NIVEL DE LA LUZ DIENCEFALICA

Las paredes que determinan su luz crecen de forma desigual dando lugar a la formación de un surco, el SURCO HIPOTALAMICO DE MONRO. La presencia de dicho surco en las paredes del Diencefalo nos permite distinguir:

- LAS PLACAS BASALES, situadas por debajo del surco hipotalámico de Monroe
- LAS PLACAS ALARES, situadas por encima del surco
- LA COMISURA BASAL, zona de unión de las Placas Básales. También recibe el nombre de Suelo del Diencefalo.
- LA COMISURA ALAR, zona de unión de las Placas Alares. También recibe el nombre de Techo del Diencefalo.



DIENCEFALO

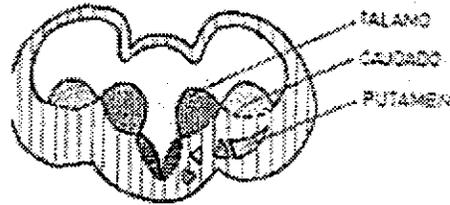
De estas estructuras en el adulto se derivará:

- Placas Alares > TÁLAMOS ÓPTICOS
 - Placas Básales > se originarán las FORMACIONES HIPOTALÁMICAS, en las que distinguimos dos tipos de núcleos: 1) Hipotálamo propiamente dicho (en íntimo contacto con la luz del III ventrículo) y 2) Otros que en el curso del desarrollo embrionario se separan de la luz del III ventrículo y forman el SUBTÁLAMO, en el que a su vez distinguimos tres núcleos diferentes: a) ZONA INCERTA b) NÚCLEO HIPOTALÁMICO DE LUYSS O SUBTÁLÁMICO c) NÚCLEO PALIDO.

- Comisura Basal > se derivan tres estructuras que en dirección ventro-dorsal son: a) QUIASMA ÓPTICO b) NEUROHIPOFISI c) TUBERCULOS MAMILARES
- Comisura Alar > se derivan ventro-dorsalmente: a) LAMINA TECTORIA DEL III VENTRÍCULO b) COMISURA HABENULAR c) EPIFISIS O GLÁNDULA PINEAL d) COMISURA BLANCA POSTERIOR.

5) A NIVEL DE LA LUZ DE LAS VESICULAS TELEENCEFALICAS

Las paredes que delimitan la luz de los ventrículos laterales, crecen de manera desigual según las consideremos a nivel de su parte inferior o a nivel de su parte medial:

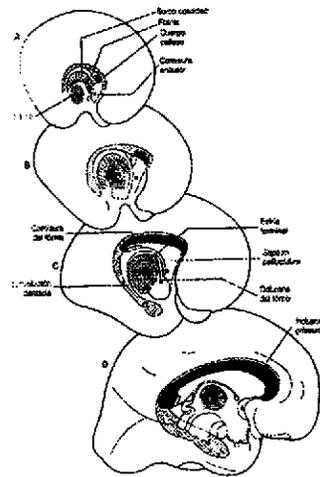


TELENCEFALO

5.1) En la parte inferior crecen de manera considerable, dando lugar a un acúmulo de sustancia gris situado inmediatamente por fuera del Tálamo, llamado MONTECILLO GANGLIONAR. En estadios posteriores numerosas fibras nerviosas pasan a través suyo dividiéndolo en dos partes:

- Una que permanece siempre en íntimo contacto con la luz de los ventrículos laterales y se le denomina NÚCLEO CAUDADO.
- La otra, queda separada de la luz ventricular y constituye el NÚCLEO PUTAMEN.

El CUERPO ESTRIADO de la embriología clásica está formado por estos tres núcleos: CAUDADO, PUTAMEN Y PALIDO. A este último, se le denomina también núcleo PALEOSTRIADO por ser la porción más antigua del cuerpo estriado, el primero que aparece en la escala zoológica. Los otros dos constituyen el núcleo NEOESTRIADO, puesto que son las porciones que aparecen después en la escala zoológica.



Desarrollo del cuerpo calloso a las 14, 15, 19 y 30 semanas.

5.2) A nivel de su parte medial, las paredes de las vesículas telencefálicas no crecen, no forman tejido

nervioso, por lo que van a dar lugar a unas láminas epiteliales rudimentarias denominadas LAMINAS TECTORIAS de las Vesículas Telencefálicas. Como el techo o Comisura Alar del Diencefalo tampoco forma tejido nervioso, constituyendo otra lámina tectoria, a toda esta zona se la denomina AREA COROIDEA, que estará pues constituida por: una porción central de naturaleza diencefálica, y dos laterales, derivadas de las paredes mediales de los Ventriculos Laterales.

Se le llama también área coroidea porque a expensas de esta zona más delgada de las paredes del Diencefalo y Telencefalo, se van a



invaginar en el interior de los ventrículos laterales y del ventrículo medio los PLEXOS COROIDEOS, que en el adulto van a formar y filtrar el líquido cefalorraquídeo. Estas invaginaciones se forman al empujar hacia el interior de los ventrículos el tejido conjuntivo embrionario, con su gran cantidad de vasos que rodea por fuera el área coroidea.

HOLOPROSENCEFALIA

DEFINICIONES.

1.- La holoprocencefalia (HPE), por sus siglas en inglés) es la falta completa o parcial de división y/o separación del cerebro embrionario (prosencefalo) en hemisferios y lóbulos y/o una disfunción del mesodermo rostral. (2,41)

2.- Asociación de anomalías faciales y del cerebro resultado de un desarrollo parcial del telencéfalo. (7)

3.- Malformación severa del cerebro, con defecto de la formación de los hemisferios y cavidad ventricular a nivel de procencéfalo, que ocurre aproximadamente a la 5ta semana de desarrollo. (8)

4.- Es un desorden causado por la incapacidad del cerebro de dividirse en los dos lóbulos de los hemisferios cerebrales. (9)

5.- Alteración precoz de la organogénesis cerebral que resulta de la falta de división del procencéfalo primitivo. (10).

6.- es el resultado de un defecto en el cierre incompleto de la hendidura de las estructuras embrionarias del cerebro anterior, durante la embriogenesis. (46)

FRECUENCIA

Ocurre en 5-12 de cada 100,000 nacidos vivos. La prevalencia de holoprosencefalia se encuentra en 1.26 de cada 10,000 embarazos. Rara vez se encuentra presente al nacimiento. Habitualmente se maneja su incidencia de 1 entre 16,000 RN. Sin embargo su frecuencia será mayor in útero pues existe una alta mortalidad. (10).

La distribución de holoprosencefalia por sexo es de (masculino: femenino de 1.4:1). (3)

La prevalencia en el segundo trimestre del embarazo fue de 1 por cada 8,000 embarazos. (4)

El hipotálamo y el núcleo caudado son las estructuras mas severamente afectadas y las estructuras mesencefalicas son las mas comúnmente involucradas.(25)

Se ha reportado un caso de holoprosencefalia a loar a las 10 semanas de gestación siendo que la mayoría es a las 11 semanas. (23)

El cariotipo del padre y de hijo son normales en los casos de holoprosencefalia.(13) No observando polidramnios , el signo mas valioso para el diagnostico ultrasonografico de esta es el ventrículo único. (29,30)

ETIOLOGIA

Resulta heterogénea, en la mayor parte es aislada y esporádica. En otros casos se han hallado como antecedente anomalías cromosómicas, como otras malformaciones como encefalocele, anencefalia y síndromes de D'George y de Meckel.

Se ha postulado que la patogenia de la HPE dependería de un fallo en la inducción del mesénquima precordial embrionario, el cual es responsable de la diferenciación tanto del cerebro anterior como de las estructuras faciales de la línea media.

El riesgo de holoprosencefalia en neonatos de madres diabéticas es del 1 al 2%.⁽¹³⁾

En un estudio realizado entre 19858 y 1995 donde se examinaron 4122 autopsias, encontrando 363 casos con malformaciones del sistema nervioso central presentando solamente en el 8.8% de los casos del trastorno de la falta de división del prosencefalo.

Este trastorno se muestra autosómico dominante recesivo y monogenico a los procesos infecciosos por (CMV, toxoplasmosis y hidantoina). Así como a condiciones maternas como diabetes gestacional.⁽¹⁷⁾

Dentro de las zonas mas afectadas en el sistema nervioso se encuentran severamente afectados son el hipotálamo y núcleo caudado y las estructuras del mesencefalo que son denominadas como trastornos prosencefalicos. Los núcleos basales no se encuentran separados en la holoprosencefalia.⁽²⁵⁾

Se han relacionado anomalías cromosómicas, desórdenes genéticos únicos y agentes teratogénicos como responsables de la holoprosencefalia.(46)

El riesgo de recurrencia que se cita se establece en 6%. (11).

CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LA HOLOPROSENCEFALIA

La Holoprosencefalia se divide en cuatro grupos:

- 1.- Holoprosencefalia alobar (forma más severa).
- 2.- Holoprosencefalia semilobar (moderadamente intensa).
- 3.- Holoprosencefalia lobar (la forma más leve).
- 4.- Variante de la línea media interhemisférica.

La holoprosencefalia se caracteriza por una falta casi completa de segmentación ventricular y hemisférica . el encéfalo es básicamente una holoesfera indiferenciada con un monoventrículo central y los talamos fusionados, así como también no hay el signo de la mariposa en esta entidad por lo que el diagnostico temprano por ultrasonido a partir de las 11 semanas de gestación. (1,34)

Las variedades de la holoprosencefalia, en la variedad de "**plumcake**", se encuentra un fino reborde de corteza y existe una amplia comunicación entre el ventrículo y el saco dorsal. En la variedad en "**copa**" la corteza cerebral se pliega parcialmente en la cavidad del monoventrículo formándose un mamelón este y la parte superior del saco dorsal. En la forma de "**balón**" la corteza se pliega totalmente y no se encuentra saco dorsal.

[54]



FIG variedades de la holoprosencefalia alobar obtenidas en un plano coronal

INCIDENCIA (factores de riesgo)

El riesgo de holoprosencefalia en neonatos de madres con diabetes mellitas gestacional es del 1 al 2%. (2)

La incidencia se muestra en 612:10000 nacimientos, pero en 40:10000 en embriones. El 50% de estos casos están asociados a la trisomía 13. (7,38)

El riesgo de casos en parientes es esencial e estudio cromosómico por el riesgo de recurrencia en la familia de holoprosencefalia. (35)

La delección del cromosoma 7q está relacionada con holoprosencefalia. (5)

Dentro de las anomalías genéticas asociadas se encuentran la posible locación en el brazo corto del cromosoma 3 (19), en el brazo largo del cromosoma 7 (20) y en el brazo largo del cromosoma 14 (21).

Los genes que intervienen en la mutación de la holoprosencefalia incluyen Sonic Hedgehog (SHH), ZIC2, SIX3 y factor de interacción TG. (31)

El mecanismo molecular en el desarrollo del sistema nervioso central es un factor que se está revisando en las diferentes etapas del estado neuronal. (32)

Se ha descrito un caso de tronco arterioso asociado con holoprosencefalia detectado en un feto en el primer trimestre, así como otro asociado a TORCH (toxoplasmosis, sífilis, varicela-zoster, parvovirus B 19) rubéola, citomegalovirus e infección por herpes). (48,47)

El diagnóstico ultrasonográfico prenatal de la holoprosencefalia alobar fue descrito por primera vez en el año de 1984 sin embargo se ha descrito dos reportes de holoprosencefalia alobar diagnosticadas en el primer trimestre. (23)

Se han descrito alteraciones genéticas y agentes teratogenos que involucran a biosíntesis de colesterol.(39)

Se estudio la severidad entre las anomalías craneofaciales, anomalías cromosómicas y el grado de defecto cerebral, por lo que se concluyo que el fenotipo craneofacial no tuvo correlación entre la citogenética normal y los casos anormales.

(26)

DESCRIPCIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE HOLOPROSENCEFALIA

Holoprosencefalia alobar

Estos muestran un borde de cerebro sin indicio alguno de segmentación, que rodea una cavidad central ampliamente indiferenciada y ocupada por LCR., no hay fisura longitudinal del cerebro (Interhemisférica), hoz de cerebro ni cuerpo calloso.⁽¹⁾

Anomalías asociadas: En la mayoría de los casos de holoprosencefalías se observan graves anomalías craneofaciales como la ciclopia, con nariz rudimentaria desplazada (etmocefalia), y la cabeza de simio, con ausencia de nariz e intenso hipotelorismo (cebocefalia). Las anomalías observadas extracraneales son polidactilia, displasia renal, onfalocele e hidropesía.¹

Los hallazgos de ultrasonido fueron confirmados por examen patológico encontrando ciclopia y ventrículo único con tejido neural remanente.⁽⁴²⁾

HOLOPROSENCEFALIA SEMILOBAR.

Existe un intento parcial de diverticulización cerebral, es frecuente la presencia de un monoventrículo aproximadamente en forma de "H" con astas occipitales y temporales parcialmente desarrolladas. A menudo se ve una hoz del cerebro rudimentaria y una fisura longitudinal del cerebro incompletamente formada, con fusión parcial o completa de los ganglios basales. (1)

Anomalías asociadas: En general las anomalías faciales están ausentes o son mas leves que las asociadas a holoprosencefalia alobular.

HOLOPROSENCEFALIA LOBAR.

En esta forma la división cerebral es casi completa, los ventrículos están bien lobulados. la ausencia de membrana relucida presta una configuración cuadrada o en caja de las astas frontales., también existe una separación de los ganglios basales, la fisura longitudinal y la hoz del cerebro están casi completamente formadas. (1)

Anomalías asociadas:

Las vesícula ópticas y los bulbos olfatorios pueden ser hipoplásicos, puede verse un hipotelorismo leve.
(1)

En un estudio de 12 fetos entre las 21 y 35 semanas de gestación se identificaron en tres de ellos malformación de Dandy-Walker así como ventriculomegalia leve a severa en todos los casos.
(40).

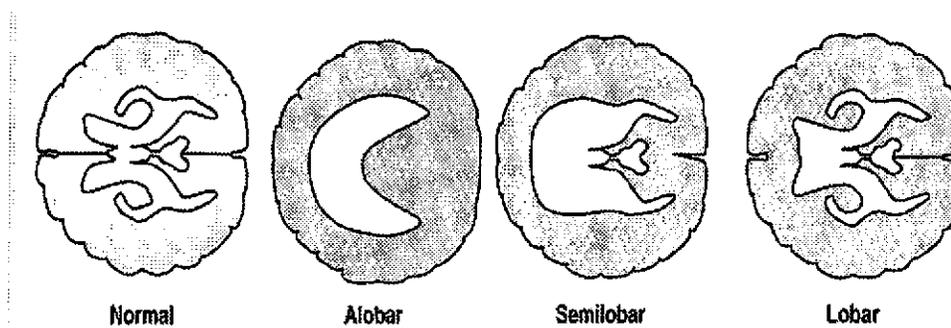
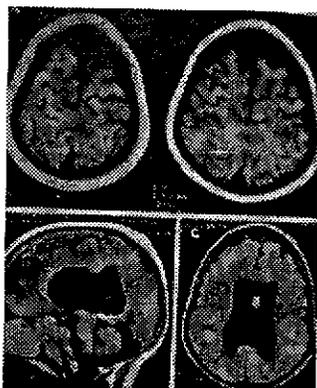


Fig. Representación esquemática de holoprosencefalia

VARIANTE DE LA LINEA MEDIA INTERHEMISFERICA.

Esta entidad se le conoce también como "sintelencefalia" fue descrita en 1993 por Simón.(53) La patología de la variante media interhemisférica de la holoprosencefalia es una conexión anormal entre los hemisferios cerebrales en la línea media de las regiones frontal anterior o parietal que suele afectar a los niños, ocasionándoles retraso mental, cuadriparesia espástica, movimientos atetoideos, desordenes endocrinos y epilepsia. Las mutaciones del gen ZIC2 son considerados factores que determinan a formación del techo de la placa neural y de la cisura interhemisférica. Afectando fundamentalmente los núcleos basales, mesencefalo y talamos los cuales se encuentran separados en el 47%. (24, 52)



Variante que muestra fusión interhemisférica medial así como ausencia de septo interventricular y disgenesia del cuerpo caloso.

DISPLASIA SEPTO - ÓPTICA (SX DE MORSIER).

Es una entidad neurológica descrita en 1956 por De Morsier, en la cual se presenta alteración de las estructuras de la línea media

- a) ausencia o hipoplasia del septo pellucidum.
- b) Hipoplasia de uno de ambos nervios ópticos.
- c) Alteración variable de la función hipotálamo - hipofisaria.

Es infrecuente y de etiología poco clara en la que predomina la hipótesis genética.

Algunos autores señalan que la displasia septo-óptica es más común que la holoprocensefalia así como puede asemejarse un poco a la variante lobar. (28)

Barkovich y Norman clasifican a los pacientes con displasia septo óptica en dos subgrupos, en función de los hallazgos anatómicos.

Un subgrupo se caracteriza por la existencia de esquizoencefalia, con ventrículos de tamaño normal, radiaciones ópticas normales y un remanente del septo pellucidum.

Estos pacientes tienden a presentar convulsiones o alteraciones visuales.

El segundo grupo presenta hipoplasia difusa de la sustancia blanca que afecta las vías ópticas, con completa ausencia del septo pellucido y ventriculomegalia. En estos pacientes impera la

disfunción hipotalámico - hipofisaria y la disfunción visual. 12.

La displasia septoóptica o síndrome de Morsier puede ser considerada como una forma muy leve de holoprocensefalia lobular, sus componentes básicos son la ausencia o la disgenesia del septo pelucido asociada a hipoplasia del nervio óptico. 11)
Fig.



Alteraciones del cuerpo calloso y del nervio óptico

ANOMALIAS ASOCIADAS.

Se han distinguido dos grupos, el primero se asocia a esquizoencefalia y el segundo no se asocia a esquizoencefalia, mostrando una hipoplasia difusa de la sustancia blanca con ventriculomegalia y ausencia completa del septum pelucidum. 1



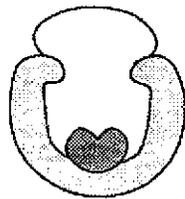
Agenesia del cuerpo calloso

ARRINENCEFALIA.

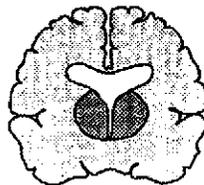
Esta entidad se caracteriza por ausencia del bulbo y tractos olfatorios.

ANOMALIAS ASOCIADAS.

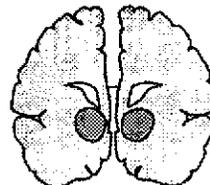
Se asocia a aplasia olfatoria. (1)



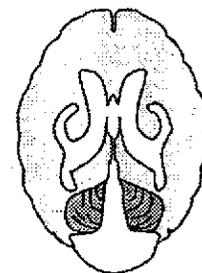
Holoprosencefalia alobar



Holoprosencefalia lobar



Agenesia del cuerpo calloso



Malformación de Dandy-Walker

Representación esquemática de las anomalías centrales del cerebro.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS HOLOPROCENCEFALIAS

Los factores de riesgo asociados incluyen condiciones de la madre como diabetes , infecciones durante el embarazo : sífilis , toxoplasmosis, rubéola, herpes, citomegalovirus, y el tomar diversas drogas durante el embarazo (alcohol, aspirina, litio, torazina, anticonvulsivos, hormonas, ácido retinoico).

También es mas probable que aquellas mujeres con historial previo de perdidas de embarazo y hemorragias durante el primer trimestre del embarazo tengan un producto con holoprosecefalia.

Esta patología se ha podido asociar a padecimientos caracterizados por anomalías cromosómicas como son: el síndrome de Patau (trisomía 13), Síndrome de Edwards (trisomía 18) con la holoprosecefalia.

PREVENCION:

Siempre es importante acudir a consejo genético ya que este podrá determinar en que casos es necesario realizar estudios genéticos debido a que existen forma que se heredan de padres a hijos .

PREVENCION PRIMARIA: NO existen métodos de prevención primaria.

PREVENCION SECUNDARIA: el monitoreo de los embarazo de madres diabéticas puede ayudar en su prevención.

Existen bases moleculares y genéticas que son base para detectar y lograr una adecuada correlación clínico-radiológica en sus diferentes formas de presentación. (8).

El uso del ultrasonido de tercera dimensión ayuda con las malformaciones faciales de la línea media, pero en manos expertas no tiene mayor ventaja. (27)

PROBABILIDAD DE QUE SE REPITA:

Se calcula que la holoprosencefalia afecta a 1 de cada 5000-10,000 nacimientos vivos. Debido a que muchos embarazos con un feto diagnosticado terminan en la pérdida del embarazo , la frecuencia de la holoprocensefalia entre todos los embarazos puede ser tan alta como de 1 por cada 200- 250.

También es común ocurriendo en aprox. 5-12/100,000 nacidos vivos. (51).

Aproximadamente el 20 % de los individuos con holoprocensefalia tienen cerebro normal y deformaciones faciales de la línea media, al igual que los adultos estos individuos tienen potencial de tener afectación severa. (49)

Estudios recientes indican que solo el 3 % de los fetos con holoprosencefalia sobreviven hasta el momento del parto y la gran mayoría de estos bebés no sobreviven más allá de los primeros seis meses de vida. 6

El riesgo de recurrencia es del 13-14%. (17)

El diagnóstico por ultrasonido en un estudio donde se revisaron 17 casos mostró que en 75% de los casos fueron correlacionados por ultrasonido. (50)

PRONOSTICO:

El pronóstico depende de la forma de presentación y las formas más severas suelen estar asociadas usualmente a muerte neonatal. El riesgo de cursar con retraso mental y disfunción pituitaria es alto. (16)

Las malformaciones de sistema nervioso central son importantes en la práctica médica ya que se tiene que contar con un área de consejo genético de manera importante. (45)

Los estudios en niños con estos tipos de holoprocensefalia han revelado un amplio rango de supervivencia y las secuelas neurológicas se correlacionan con la severidad de la malformación cerebral. (36)

VALOR DE LA RESONANCIA NUCLEAR MAGNETICA EN EL DIAGNOSTICO PRENATAL DE MALFORMACIONES FETALES. (14)

El examen ultrasonográfico fetal es la herramienta diagnóstica prenatal estándar con una sensibilidad entre el 50 – 80 % y una especificidad del 98 %. La resonancia magnética (RM) se ha utilizado desde 1985 en embarazadas, para el diagnóstico antenatal de malformaciones del sistema nervioso central. Tabla. (14)

El uso de la resonancia magnética en obstetricia es bien limitado, pero recientemente con el uso de las secuencias de supresión grasa no es necesario la sedación del feto. En conjunto la resonancia magnética y la biología molecular moderna han sido de gran ayuda en la comprensión y clasificación de las malformaciones cerebrales. Esto es usado cuando el ultrasonido no muestra algún caso en el cual se pueda cursar con una falla diagnóstica en el sistema nervioso central. (22, 44)

El uso de resonancia magnética en el diagnóstico prenatal hace posible visualizar la malformación mas claramente contribuye a la preedición adecuada del desarrollo en el embarazo y a la decisión terapéutica. Varias malformaciones del SNC fetal fueron diagnosticas estas incluyeron síndrome de Arnold-chiari , síndrome de Dandy-Walker, hidrocefalia oclusiva, holoprosencefalia lobular, poroncefalia,

hernias diafragmáticas , anomalías del espacio retroperitoneal y abdominal así como anomalías de las estructuras faciales y tales como dacriocistocele. (37).

TABLA. Correlación diagnóstica entre ultrasonido y resonancia magnética fetales. 14

Sistema	Edad Gestacional (sem.)	Diagnostico definitivo del recién nacido	Concordancia en el diagnóstico prenatal entre ultrasonido y RM
SNC	16	Síndrome de Dandy Walker	Preclsa el diagnóstico ultrasonográfico presuntivo
SNC	30	Agenesia de cavum septum pellucidum	SI
SNC	31	Holoprosencefalia semilobar	Corrige el diagnóstico ultrasonográfico
SNC	32	Holoprocensefalia semilobar	SI
SNC	32	Mielomeningocecele	SI



FIG. Anatomía normal del cerebro fetal obtenida por resonancia magnética a las 35 semanas postmenstruales.

ESTADIOS EN EL DESARROLLO DE LA CARA FETAL

(DADO LA ALTA RELACION ENTRE LAS ANOMALIAS DEL DESARROLLO DE LA CARA Y DE LA HOLOPROSENCEFALIA SE DESCRIBE TAMBIEN SU DESARROLLO)

El desarrollo facial comienza aproximadamente en la quinta semana y se completa en 10 semanas. Se relaciona íntimamente con el desarrollo del cerebro.

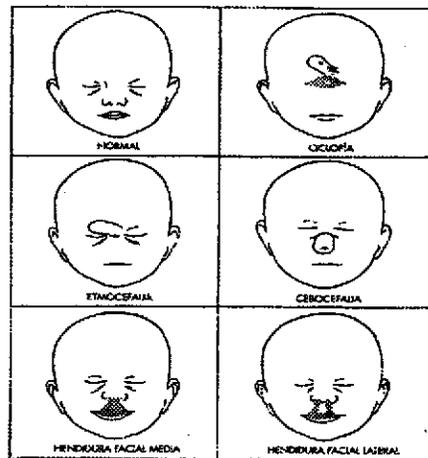
Las estructuras faciales se desarrollan a partir de cinco procesos faciales principales que se desplazan para fusionarse. (Proceso nasofrontal, prominencias maxilares, prominencias mandibulares, nariz, ojos y orejas)

Las anomalías craneofaciales son frecuente y pueden aparecer en 1 de cada 6.000 nacimientos. Las anomalías faciales se asocian frecuentemente con otras anomalías, aberraciones cromosómicas, polihidramnios y síndromes.

Los factores de riesgo fueron los antecedentes familiares, otras anomalías detectadas por ecografía, aberraciones cromosómicas y exposición a agentes teratogénicos.

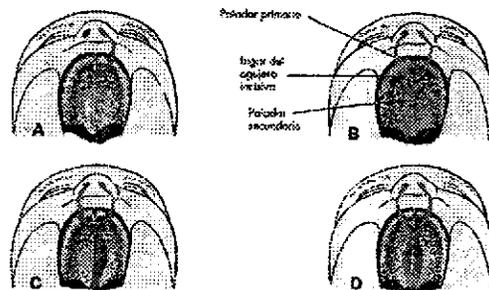
Las alteraciones cromosómicas se asocian con frecuencia a malformaciones faciales: micrognatia (trisomía 18 y la triploidia), macroglosia (trisomía 21), la fisura facial con (trisomía 13 y 18), los defectos oculares con la trisomía 13.

MALFORMACIONES FACIALES PRESENTES EN LA HOLOPROSENFALIA.



Diagnostic ultrasound of fetal anomalies: Text and atlas: Year bock medical pub. 1990.

PATRONES DE FISURAS LABIO - PALATINAS



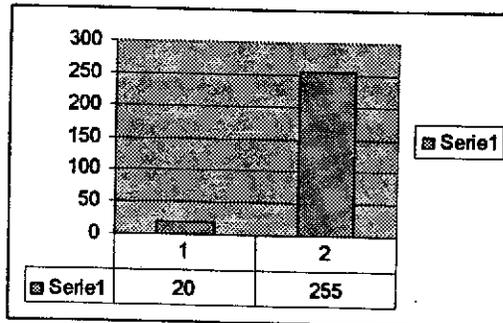
- a).-fisura labio palatina completa aislada.
- b).-fisura labio palatina bilateral.
- c y d).-fisura labio palatina en uno o en ambos lados del paladar duro secundario.

Cuadro: que muestra las diferentes asociaciones de malformaciones que cursan con trastornos de hipo e hipertelorismo.

	HIPOTELORISMO	HIPERTELORISMO
1	Holoprosencefalia	labio leporino
2	Fenilcetonuria	encefalocèle anterior
3	<i>Trosomía 13</i>	<i>craneosinostosis</i>
4		<i>Síndrome de Apert</i>
5		<i>Síndrome de pena Shokeir.</i>
6		<i>Síndrome de Noonan</i>
7		<i>Displasia frontonasal</i>
8		<i>Hidantoina fetal</i>
9		<i>Sx. De Couzon</i>

REFERENCIA DE CASOS DE LOS DEFECTOS DE DIVERTICULACIÓN EN EL H.G.M.

SERIE DE INFORMES LLEVADOS A CABO EN EL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO (16 AÑOS DE AUTOPSIA 1983-2005).



1=CASOS DE HOLOPROCENSEFALIA.
2.-TOTAL DE CASOS DE MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.
(RECOPIADO DEL SERVICIO DE PATOLOGIA).

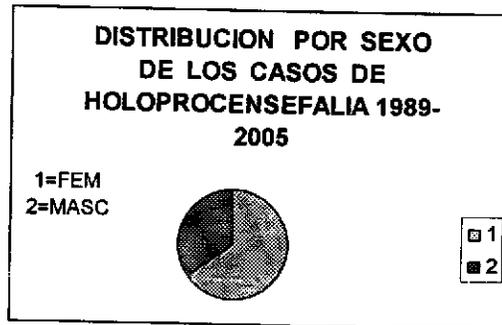


FIG. que muestra la distribución por sexo de los casos de holoprosencefalia reportados en el ciclo 1989-2005 del servicio de anatomía patológica.

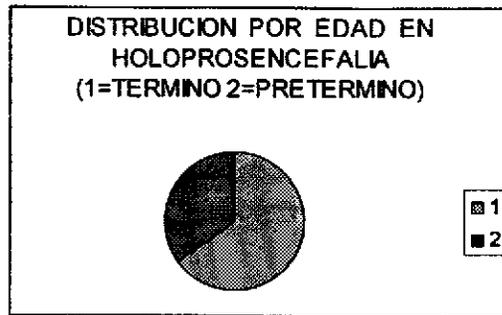


Fig. resultado de casos de holoprocensefalia, de los cuales de (1) termino se presentaron 14 y de (2) posttermino fueron 6 casos.

RESULTADOS:

(SERVICIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO EN EL AREA DE ULTRASONIDO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA)

Total de casos estudiados = 18
1.- Holoprocencefalia alobar = 10
Balón= 8
Blumcake= 0
Copa= 2
2.- Holoprocencefalia semilobar= 4
3.- Holoprocencefalia lobar= 3
4.- de la línea media inter hemisférica= 0
5.- Displasia septo óptica: Sx. De Morsier= 1

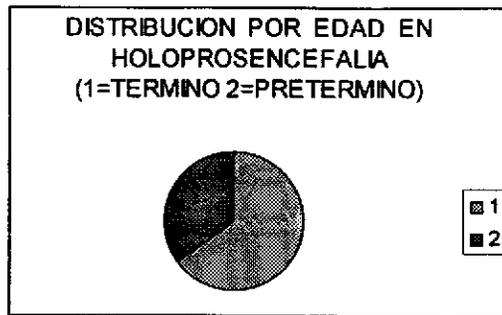
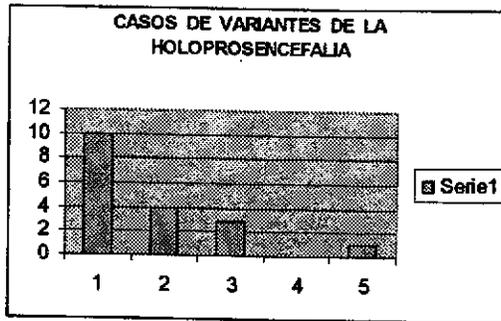


Fig. resultado de casos de holoprocensefalia, de los cuales de (1) termino se presentaron 14 y de (2) posttermino fueron 6 casos.

RESULTADOS:

(SERVICIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO EN EL AREA DE ULTRASONIDO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA)

Total de casos estudiados = 18
1.- Holoprocencefalia alobar = 10
Balón= 8
Blumcake= 0
Copa= 2
2.- Holoprocencefalia semilobar= 4
3.- Holoprocencefalia lobar= 3
4.- de la linea media inter hemisférica= 0
5.- Displasia septo óptica: Sx. De Marsler= 1



Ver. Figura anterior (División de los tipos de holoprosencefalia registrados en el servicio de ultrasonido).

ANOMALIAS ASOCIADAS:

FACIALES:

1.	Hiptelorismo microftalmia	14
2.	Ciclopía	1
3.	Probóscide	1
4.	Fisura central	3
5.	Fisura unilateral.	2

ANOMALIAS EXTRACRANEALES ASOCIADAS.

1.- POLIDACTILIA:	9
2.- ONFALOCELE:	1

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANNE G. OSBORN, **NEURORADIOLOGIA DIAGNOSTICA**. PP 37-42.
- 2.- holoprocensefalia y agenesia del cuerpo calloso. Malformaciones cerebrales en el recién nacido:
REV NEUROL VOL 36 NUM 02 PAG 179
- 3.- S. menes G, Piner F, Osman E. **ULTRASOUND IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**. 19 (1): 24-38, January 2002.
- 4.- Z Esmith, Joan F, Fredick MG, **AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**. 184 (6):1256-1262, may 2001.
- 5.- L Acosta, Jordan MK, Fito D, Alexander WI. **JOURNAL OF MEDICAL GENETICS**. 34 (11):899-903, November 1997.
- 6.- CONSEJO EDITORIAL **INFOGEN**, A.C. 7 de junio 2004 .
- 7.- holoprosencephaly. **The fetus**. Philippe Jeanty. MD. Pag 1-8.
- 8.- Hahn JS, Pinter JD. Holoprocensephaly: genetic, neuroradiological, and clinical advances. **Semin Pediatr Neurol**. 2002 Dec;9(4):309-19.
- 9.- Levine , Devorah MD. Magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis. **Current Opinion in pediatrics**. 13(6):572-578, December 2001.
- 10.- **Neuroecografía Prenatal y neonatal**; Timor-Trisch; primera edición; 2004; Editorial Marban; pag. 259- 70 y 340.
- 11.- Cohen MM., An update on the holoprocencephalic disorders; **J Pediatr** 1982; 101: 865-9.
- 12.- Lubinus, B, F; Castillo P; Displasia septo óptica(Síndrome de Morsier); **MedUNAB**; 2003, 6(16): 98-100.
- 13.- **Rev Neurol** Vol. 36 num.02 Pág. 0179.
- 14.- **congreso chileno de ultrasonido en obstetricia**. Rol de la resonancia magnética en el diagnóstico prenatal de malformaciones fetales.

15.- the holoprosencephaly spectrum and associated nedline anomalies in the fetos: **correlation of postnatal and autopsy findings with prenatal imaging**. November 28, 2004. RSNA.

16.-central nervuos system malformation in a perinatal-neoeonatal autopsy series, **pediatric and develepmen patghology**. Vol. 1 , number 1 , January 1998. pages 42-48.

17.-Odent s. Le marec B. Munnich A. Le merrer M. Bonaiti pelle C. Segregation analysis in nonsyndromic, holoprosencephaly **Am J med genet** 1998, may, 1.,77(2):139-43.

18.-Hall RK, Bankier A, Aldred MJ, Kan K, Lucas Jo Perks AG solitary median maxillary central incisor , short stature choanal atresia/midnasal stenosis (SMMCI) syndrome. **Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod** 1997 dec;84(6)651-62.

19.-petek E, Kroisel PM, Wagner K isolation of a 370 kb YAC fragment spanning a translocation breakpoint associated with holoprosencephaly. **Clin genet** 1998 nov; 54(5): 406-12.

20.- Fryns JP Another holoprosencephaly locus at 7q21.2 **J Med genet** 1998 jul; 35(7):614-5.

21.-Devriendt K, Fryns JP, Chen CP holoprosencephaly in deletions of proximal chromosome 14q. **J Med genet**, jul;35(7):612.

22.- Ultrafast scan magnetic resonance in prenatal diagnosis. **Fetal diagnosis therapy** , vol. 15 No. (6), 364-372 , 2000.

23.- Silva S. Jeanty P.prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly at 10 weeks of gestacion. **Ultrasound obstet Gynecol**.1999 May;13(5):360-2.

24.- Simon EM, Hevner RF, pinter JD, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, Hahn JS, Barkovich AJ. The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. **AJNR Am J neuroradiol** 2002 Apr;23(1):151-6.

25.- Simon EM, Hevner RF, pinter JD, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, Hahn JS, Barkovich. Assessment of the deep gray nuclei in holoprosencephaly. **AJNR Am Neuroradiol**. 2000 Nov-Dec;21(10)1955-61.

26.- Olsen CL,Hughes JP, Youngblood LG, Sharpe-Stimac M. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristisc of affected

children: New York State, 1984-1989. **Am J Med Genet.** 1997 Dec 12;73(2):217-26.

27.- Ghi T, perolo A, Banzi C, pilu G. Two-dimensional ultrasound is accurate in the diagnosis of fetal craniofacial malformation. **Ultrasound Obstet Gynecol.** 2002 Jun;19(6):543-51.

28.- Fitz CR. Holoprosencephaly and septo-optic dysplasia. **Neuroimaging Clin N Am.** 1994 May;4(2):263-81.

29.- Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Prenatal Sonographic diagnosis of holoprosencephaly. **J Med Assoc Thal.** 1998 Mar;81(3):208-13.

30.- Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, First trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly. **Inf J Gynaecol Obstet.** 1999 Aug;66(2):165-9.

31.- Wallis D, Muenke M. Mutations in holoprosencephaly. **Human Mutat.** 2000;16(2):99-108.

32.- Lacbawan nervous system embryogenesis and its failures. **Pediatr Dev Pathol.** 2002 sep-oct;5(5):425-47.

33.- Dubourg C, Lazaro L, Blayau M, Pasquier L, David V. Genetic study of holoprosencephaly. **Ann Biol Clin (paris).** 2003 Nov-Dec;61(6):679-87.

34.- Sepulveda W, Dezerega V, Be C. First-trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly: value of the "butterfly" sign. **J Ultrasound Med.** 2004 Jun;23(6):761-5.

35.- Thakur S, Singh R, Pradhan M, Phadke SR. Spectrum of holoprosencephaly. **Indian J Pediatr.** 2004 Jul;71(7):593-7.

36.- Hahn JS, Plawner LL. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. **Pediatr Neurol.** 2004 Aug;31(2):79-88.

37.- Mikailov MK, Akberov RF, Anisimov VI, Iusupov KF. Potentialities of magnetic resonance imaging in the complex of prenatal radiation diagnosis of fetal malformations. **Vestn Rentgenol Radiol.** 2004 Jan-Feb;(1):6-9.

38.- Rios A, Furdon SA, Adams D, Clark DA. Recognizing the clinical features of Trisomy 13 syndrome. **Adv Neonatal Care.** 2004 Dec;4(6):332-43.

- 39.- Cohen MM Jr, Shiota K. Teratogenesis of holoprosencephaly. **Am J Med Genet.** 2002 Apr 15;109(1):1-15.
- 40.- Pilu G, Sandri F, Perolo A, Cocchi C, Savioli GP. Prenatal diagnosis of lobar holoprosencephaly. **Ultrasound Obstet Gynecol.** 1992 Mar 1;2(2):88-94.
- 41.- Simon EM, Barkovich A.J. Holoprosencephaly: new concepts. **Magn Reson Imaging Clin N Am.** 2001 Feb;9(1):149-64.
- 42.- Wong HS, Tang MH, Yan KW. Histological findings in a case of alobar holoprosencephaly diagnosed at 10 weeks of pregnancy. **Prenat Diagn.** 1999 Sep;19(9):859-62.
- 43.- Ram SP, Noor AR, Mahbar Z, Krishna TN. Holoprosencephaly in neonates. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 1994 Mar;29(1):65-71.
- 44.- Barkovich A.J. Magnetic resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. **Brain Dev.** 2002 Jan;24(1):2-12.
- 45.- Joo G.J, Beke A, Papp C, Toth-Pal E, Papp Z, Prenatal diagnosis, phenotypic and obstetric characteristic of holoprosencephaly. **Fetal Diagn Ther** 2005 May-Jun; 20(3):161-6.
- 46.- Granato L, Pinto CF, de castro NP Jr, Rocha A, Bellido Ríos OA. Holoprosencephaly-report of two cases. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 2005 Aug 2.
- 47.- Kilic N, Yazici Z. A case of holoprosencephaly and cebocephaly associated to torch infection. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 2005 Sep;69(9):1275-8.
- 48.- Tongsong T, Khunamornpong S, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Prenatal sonographic diagnosis of truncus arteriosus associated with holoprosencephaly. **J Clin Ultrasound.** 2005, May;33(4):193-6.
- 49.- Siddell EP, Longobucco DB. Holoprosencephaly: a case presentation. **Neonatal Netw.** 1995 Feb;14(1):21-6.
- 50.- Siala Gaisi S, Lebbi I. Diagnosis of holoprosencephalia. Report of 17 cases. **Tunis Med.** 2001 Oct;79(10):526-9.
- 51.- Kinsman SL, Plawner LL, Hahn JS. Holoprosencephaly: recent advances and new insights. **Curr Opin Neurol.** 2000 Apr;13(2):127-32.

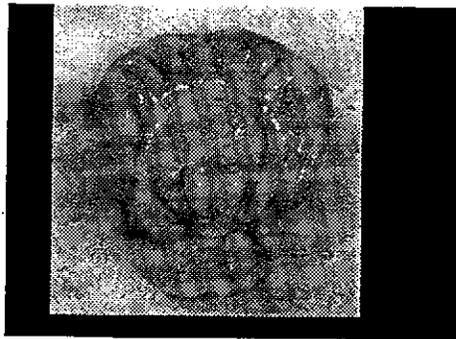
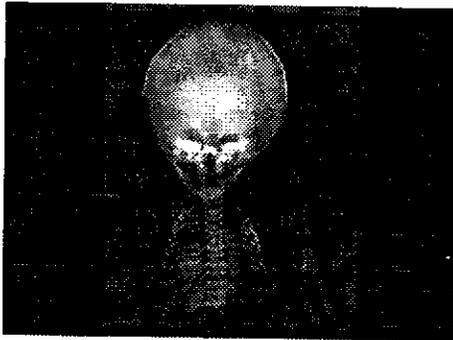
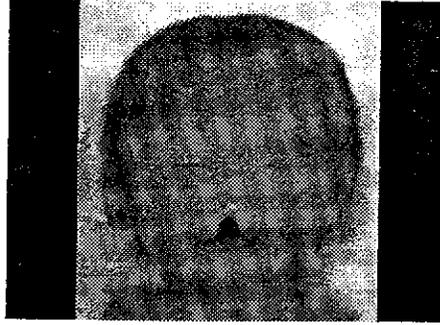
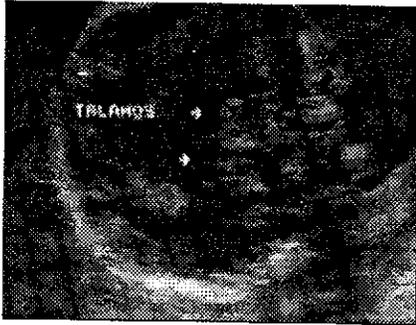
52.- Camello S, Vasconez JV, holoprosencefalia medial. Presentacion de tres casos y correlacion neuroimagenologica. **Rev Mex Neuroci** 2005; 6(2):186-188.

53.- Simon E, Hevner R, Barkovich J, Delgado M, Pinter J. The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. **AJNR** 2002;23:151-5.

54.- Rumack Wilson Charboneau , **Diagnostico por Ecografia Tomo 2** . 2001 pag. 1265-68, 1464-66.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

CASO 1.

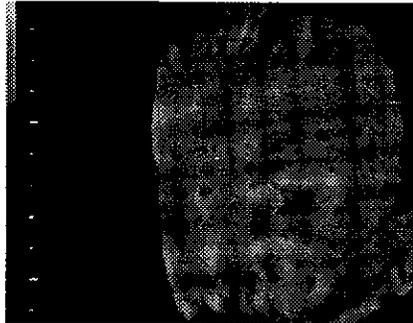


Se trata de producto de término de 38 semanas. De gestación, observando lo siguiente en los diferentes cuadros: A) ultrasonido in utero donde existe ventrículo único y fusión de talamos. B) revisión macroscópica del producto donde existe fisura labiopalatina e hipotelorismo. C) radiografía en antero-posterior observando aumento del diámetro craneal. D) pieza macroscópica de corte de cerebro donde se observa manto cortical y cavidad ventricular única.

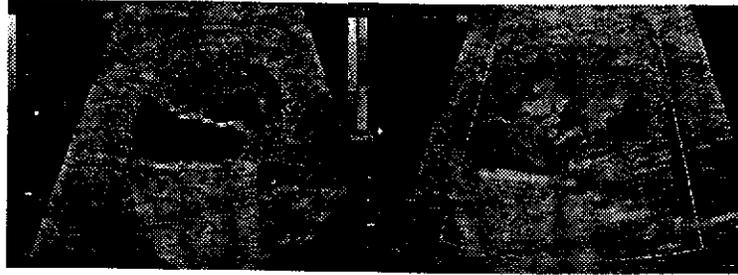
CASO 2.



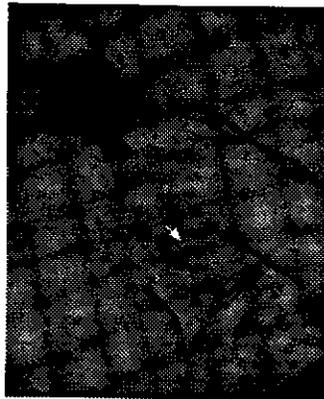
Imagen de ultrasonido donde se observa trastorno del sistema nervioso central del tipo de la holoprosencefalia tipo copa.



Estudio ultrasonografico en tercera dimensión donde Existe defecto facial en relación a hendidura facial media.



En este esquema se muestra en eco simple y doppler color el paso del flujo turbulento de las cámaras cardiacas en relación a deficiencia del septum interauricular y comunicación interventricular.



En el siguiente esquema se muestra una polidactilia.