



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**ASOCIACION DE LOS DEFECTOS
DE LA LINEA MEDIA CEREBRAL CON
ANOMALIAS FACIALES CONGENITAS**

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALIZACIÓN EN RADIOLOGÍA E IMAGEN

P R E S E N T A :

DR. GABRIEL ANTONIO MARTINEZ RODRÍGUEZ

TUTORES: **DRA. MAGDALENA RAMÍREZ ARELLANO**

DR. HUGO PELÁEZ GONZÁLEZ.





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.

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS por su infinita misericordia y amor para conmigo.

A mi Familia, por todo el apoyo por tanto tiempo...

A mi Esposa por su dedicación e insistencia...

A mis Padres Silvia Ma.de la Luz y José Ines. No tengo palabras para agradecer tanto amor.

A mis maestros que me guiaron durante todos mis estudios.

A mis amigos por su apoyo.

I. INTRODUCCIÓN:	3
II. JUSTIFICACIÓN.	4
III. ANTECEDENTES.	5
a. Frecuencia	5
b. Embriología	6
i. Embriología del Sistema Nervioso Central	6
ii. EMBRIOLOGÍA DE LA CARA	11
c. Tabla 1	12
d. El estudio ultrasonografico de la anatomía del feto.	14
e. Anomalías de las estructuras de la línea media y sus asociaciones.	18
IV. EPIDEMIOLOGÍA:	19
V. DESCRIPCIÓN DE LAS ANOMALIAS CEREBRALES	20
a. Agenesia del cuerpo calloso	20
b. Holoprosencefalia	22
c. Hidranencefalia	25
d. Características ecosgráficas sugestivas de hidranencefalia	26
e. Acraneo (Exencefalia)	27
f. Malformación de Dandy-Walker	28
g. Displasia Septo-optica (Síndrome de DeMorsier)	30
h. Estudios previos.	30
VI. OBJETIVO	31
VII. JUSTIFICACIÓN	32
VIII. METODO	33
a. TABLA 2, Clasificación De Las Hendiduras Faciales	33
b. TABLA 3. clasificación de las holoprosencefalias según De Meyer.	34
IX. MATERIAL	35
X. RESULTADOS	36
a. TABLA DE RESULTADOS.	38
b. GRAFICO 1.	38
XI. DISCUSIÓN	39
a. TABLA 5, Clasificación De Las Anomalías Asociadas A Holoprosencefalia Según DeMeyer.	41
b. IDENTIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS	41
XII. CONCLUSION	47
XIII. PRESENTACIÓN POR IMAGEN CLINICO-RADIOLOGICA DE LOS CASOS MAS REPRESENTATIVOS.	48
XIV. BIBLIOGRAFÍA	55

Introducción:

Las anomalías faciales tienen un fuerte impacto psicológico y emocional ya que es la cara el foco de comunicación social.

Debido a esto, el diagnóstico prenatal de las anomalías faciales del feto es sumamente importante por distintas razones. Por un lado, las anomalías de la cara del feto se asocian frecuentemente a otras anomalías, especialmente las cerebrales de la línea media, una y otra pueden ser la pista que lleve a la detección de la patología cromosómica o de un síndrome mas complejo. Esto tiene implicaciones prácticas en lo que se refiere a estudio de cariotipo y consejo genético. La detección de las anomalías faciales aisladas también es importante porque proporcionan tiempo a los padres para prepararse y adaptarse a la anomalía y a dejarse informar por cirujanos pediátricos y plásticos sobre las opciones terapéuticas y el pronóstico a largo plazo del niño.

Ya desde 1973 Pruzanksky había observado: "La cara del hombre es su ventana al mundo, que contiene los órganos de la vista, el oído y el habla; es la fachada que otros perciben y que les permite juzgar al individuo. Las anomalías de la cara del hombre dañan la parte mas visible de su cuerpo y su función mas humana, que es el habla".¹

Un riesgo importante para el diagnóstico prenatal es el de los diagnósticos falsos positivos, porque tiene como consecuencia, en el mejor de los casos,

una ansiedad innecesaria por parte de los padres, y en el peor, la decisión de interrumpir una gestación normal basada en el hallazgo ecográfico incorrecto. Por ello es obligado hacer todo lo posible para reducir al mínimo los falsos positivos, aunque somos conscientes de que ninguna técnica de tamizaje tiene una precisión del 100%.

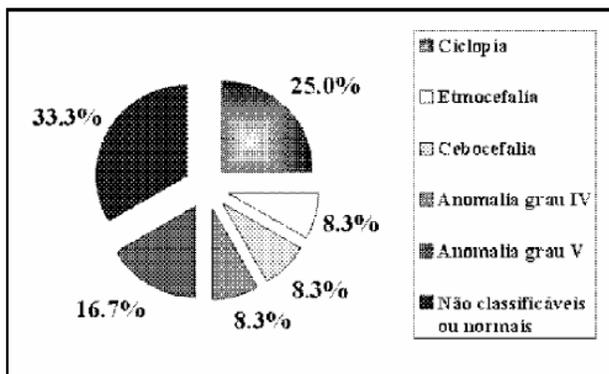
Hay tres grupos de errores al interpretar las imágenes del cerebro fetal: los debidos al equipo, los debidos a las características del paciente y los debidos al ecografista. Para los dos primeros es poco lo que podemos hacer, pero para el último está en manos del radiólogo ecografista poner la solución y deberá de evitar los errores de omisión y los errores de interpretación, lo anterior con un conocimiento profundo de la embriología y anatomía ecográfica del feto así como de sus malformaciones mayores y sus asociaciones.

i. Pruzansky S. Clinical investigation of the experiments in nature. ASHA Reports 1973;8: Orofacial anomalies: Clinical and research implications.

Justificación.

Muchas anomalías cerebrales y sus asociaciones se pueden diagnosticar en forma prenatal, pero algunos casos en nuestro medio son diagnosticados en los primeros meses e incluso años de la vida postnatal, ya sea porque no se realizaron estudios previos o por falta de conocimiento o pericia del explorador que omite el diagnóstico y de ahí que se requiera conocer que las anomalías del sistema nervioso central y faciales pueda encontrarse muchas veces en asociación. Debido a lo anterior es que no solo se incluye el ultrasonido como método de estudio sino también Tomografía Computada y Resonancia Magnética en algunos casos.

Como es fácil entenderlo, hay malformaciones de la línea media cerebral con asociaciones de anomalías faciales y también anomalías faciales aisladas.



De Meyer encontrou estas associações a la principal alteração cerebral de la línea media: Holoprosencefalia.

Arq Neuropsiquiatr 2001;59(4):913-919

ANTECEDENTES.

Frecuencia

De las anomalías fetales, un gran porcentaje corresponden con anomalías de la línea medio-cerebral y faciales, de éstas, las hendiduras son las anomalías mas frecuentes, con una incidencia aproximada de 1 por cada 1000 nacidos vivos. Bronshtein y col. Publicaron en 1994, 11 casos de hendiduras faciales detectadas por ecografía transvaginal a las 13-16 semanas de gestación.¹ Esto, resalta la importancia del diagnóstico temprano además de indicarnos la incidencia del padecimiento.

El diagnóstico oportuno de muchas anomalías fetales, especialmente los defectos de la línea medio-cerebral depende en gran medida en la sospecha y seguimiento que se den a los pacientes además de algunas claves orientadoras que pueden guiarnos hacia éste fin; es por esto de tan sabida la afirmación de DeMeyer acerca de que la cara predice el cerebro, sin embargo ha habido algunos estudios que contradicen esta afirmación.

Por tanto, es importante realizar un diagnóstico preciso con vistas a crear un esbozo de la anomalía para los padres del feto. A este respecto, la introducción de la imagen tridimensional puede ser útil no solo para conseguir, sino también para proporcionar a los cirujanos pediátricos una visión mas clara del problema.

Ahora bien, si ponemos atención en las fechas de formación, organización y estructuración del cerebro veremos que hay una gran cantidad de coincidencias en fechas en que ocurren estos eventos y aquellos de la formación de la cara ya que el sistema nervioso central se desarrolla a partir del tubo neural y a las cinco semanas de gestación el extremo cefálico da lugar a las tres vesículas cerebrales primarias.

EMBRIOLOGÍA

Embriología del Sistema Nervioso Central

Es de gran importancia para el radiólogo el conocer y comprender las bases del desarrollo cerebral. Si conoce el patrón temporal del desarrollo del sistema nervioso central puede responder preguntas acerca de los posibles efectos perjudiciales de los medicamentos y otros teratógenos cuya probabilidad de causar un impacto adverso es máxima durante el periodo de organogénesis previo a las 12 semanas de gestación. Con esta información le resulta mas fácil comprender por que varias anomalías aparecen juntas y reconocer estos patrones. La edad gestacional influye en el tipo de anomalías que pueden detectarse; a menos que una parte del cerebro se haya desarrollado completamente no podemos reconocer y diagnosticar una anomalía en dicha región.

Los estudios que han comparado la ecografía con otras modalidades de imagen como la tomografía computarizada y la resonancia magnética

(IRM) sugieren que no hay una relación temporal directa entre el desarrollo embrionario del cerebro y nuestra capacidad para obtener imágenes de ese desarrollo al mismo tiempo que ocurre.ⁱⁱ

Por ejemplo, los estudios comparativos de RM y neuroanatomía entre las 9 y las 24 semanas de gestación revelan que hay un retraso de cinco semanas en la capacidad de la RM para demostrar el grado de desarrollo visto en los estudios de neuroanatomíaⁱⁱⁱ.

Por lo tanto, cuando se intenta establecer un diagnóstico firme con la ecografía, es importante saber en que momento una determinada estructura anatómica debe poder ser siempre visible, y no tanto en que fecha se puede ver por primera vez. Si nos guiamos por esta última fecha habrá muchos falsos positivos. Por ejemplo, el vermis cerebeloso no está del todo formado hasta las 19 semanas de gestación y por ello el diagnóstico de agenesia inferior del vermis, muy importante con vistas al pronóstico, no puede hacerse antes de esa fecha. La agenesia completa del vermis, sin embargo, puede reconocerse antes. Solo si se conoce la embriología humana se puede interpretar la anatomía ecográfica.

La secuencia del desarrollo se describe contando las semanas transcurridas desde la última menstruación y no a partir de la fecha de la concepción.

Cinco semanas

Es la semana que sigue a la primera falta de menstruación. Durante esta semana se forma el tallo primitivo en el embrión trilaminar, que luego progresa hasta formar la placa neural, que a su vez se pliega para formar el surco neural.

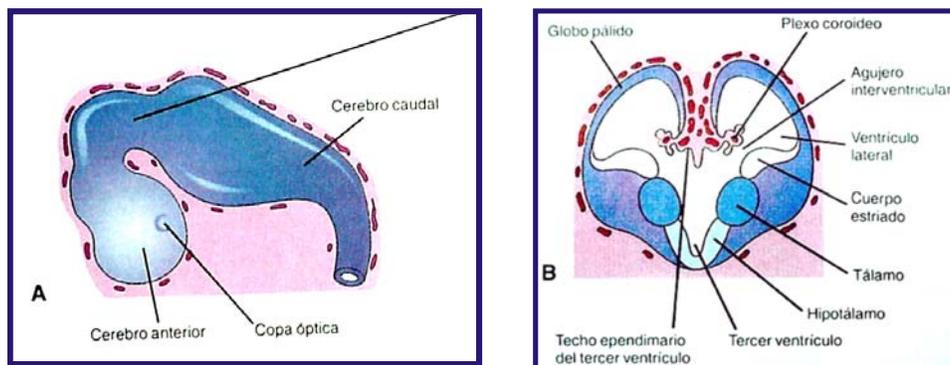
Seis Semanas

El surco neural se pliega sobre sí mismo y empieza a fusionarse para formar el tubo neural, empezando en la región que será más tarde la médula espinal; los dos tercios superiores del tubo darán lugar al cerebro y el tercio inferior a la médula. El extremo más craneal del tubo (neuroporo rostral o anterior) se cierra primero, y después lo hace el extremo caudal (neuroporo caudal) dos o tres días más tarde. La luz del tubo forma el sistema ventricular y el canal central, y sus paredes se hacen más gruesas y se pliegan y darán lugar al cerebro y a la médula espinal. Se diferencian tres vesículas cerebrales primarias: el cerebro anterior (prosencefalo), el medio (mesencefalo) y el posterior (rombencefalo). Esta diferenciación no tiene lugar sino se cierra el neuroporo rostral. Las vesículas ópticas (que más tarde formarán la retina y los nervios ópticos) se desarrollan antes de que se cierre el neuroporo anterior.

Las agresiones anteriores al final de la sexta semana provocan anencefalia (fallo en el cierre del neuroporo rostral) o defectos del tubo neural (falta de cierre del neuroporo caudal).

Las tres vesículas primarias del cerebro se subdividen y cada una tiene su parte correspondiente del sistema ventricular. El cerebro anterior (prosencefalo se divide en dos partes: el telencéfalo forma los hemisferios cerebrales, el caudado, el putamen y los ventrículos laterales acompañantes; el diencefalo forma los tálamos, los pálidos y el tercer ventrículo.

El cerebro medio (mesencefalo) forma el cerebro medio con el acueducto de Silvio.



El cerebro posterior (rombencéfalo) se divide en dos partes. El metencéfalo da lugar a la protuberancia, los hemisferios cerebelosos y el vermis, y el

mielencéfalo forma el bulbo raquídeo. Ambos contribuyen al cuarto ventrículo.

Durante esta semana se empiezan a desarrollar los ojos, las fosas nasales y la boca. Las agresiones que tienen lugar antes del final de la séptima semana producen anomalías de desarrollo de la línea media, sobre todo holoprosencefalia y agenesia del cuerpo calloso.

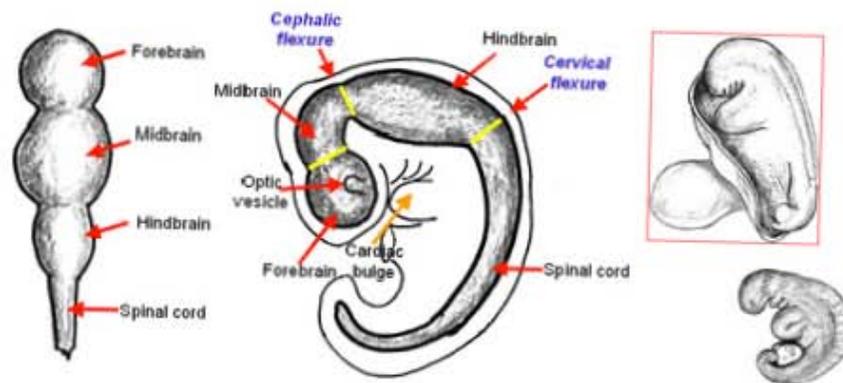


Fig. 2 Formación del sistema nervioso central.^{iv}

Ocho semanas en adelante

Hacia la octava semana la diferenciación ha dado lugar a la estructura cerebral básica; en el resto de la gestación prosiguen el crecimiento y el desarrollo.

Formación de surcos

El cerebro maduro se caracteriza por la presencia de múltiples circunvoluciones y surcos. La superficie del cerebro fetal no tiene ningún rasgo hasta que aparece el surco silviano o lateral a los cinco meses. Entre

las **23 y las 25 semanas** aumenta progresivamente el número de surcos, y a partir de las 27 semanas aparecen la cisura central (rolándica), la interparietal y la temporal superior. Los surcos secundarios y terciarios se desarrollan entre las 32 y las 33 semanas. Las agresiones durante este proceso se traducen en anomalías en el desarrollo de los surcos, p.ejem. lisencefalia y esquizoencefalia.

Migración neuronal

Entre las 9 y las 10 semanas de edad menstrual se desarrollan las fibras gliales radiales, que se extienden desde la matriz germinal que reviste los ventrículos hasta la superficie cerebral. Las neuronas emigran siguiendo estas fibras para formar la corteza cerebral, donde se distribuyen en capas de manera ordenada. En este periodo los agentes nocivos producirán alteraciones en la migración neuronal y heterotopias. Estas alteraciones son muy difíciles de reconocer y diagnosticar en la etapa intrauterina y a menudo solo se detectan en familias de riesgo.

EMBRIOLOGÍA DE LA CARA

El desarrollo embriológico de las vesículas cerebrales tiene coincidencia cronológica con el desarrollo de la cara, así que cuando ocurre el cierre del neuroporo rostral y se origina una flexión con formación de las 3 vesículas primarias, en forma paralela el rostro se forma de los arcos branquiales y del proceso nasofrontal. (ver tabla 1)

Tabla 1

<i>Tabla comparativa de eventos coincidentes entre el desarrollo del SNC y la cara.</i>						
	2-3 sem.	3-4 sem.	4-5 sem.	5-6 sem.	6-7 sem.	7-8 sem.
Desarrollo del SNC.	Embrión trilaminar	Formación del surco neural	Cierre del neuroporo rostral y caudal	Formación y de las tres vesículas primarias	División de las tres vesículas cerebrales primarias.	Inicio de la formación de surcos y migración neuronal.
Desarrollo Facial	Flexión de extremo rostral	Formación de la prominencia frontal, placoda	Diferenciación de placa nasal y prominencia	Formación del proceso frontonasal	Formación de fosas nasales y Diferenciación del Philtrum	Formación de hojas palatinas que se fusionan

nasal y hendidura maxilar	maxilar	y ojos.	en la semana 10.
---------------------------------	---------	---------	------------------------

** Estos procesos muestran sobreposición entre ellos.*

Diferentes agentes pueden alterar el desarrollo y el crecimiento del eje neural. El periodo en el que el cerebro es mas vulnerable va de las 5 a las 18 semanas pero sigue siendo sensible a las agresiones durante toda la vida fetal. Por ello se aconseja a las mujeres evitar cualquier medicación innecesaria a lo largo de todo el embarazo y acudir a los especialistas antes de quedarse embarazadas para que las asesore en cuanto a sus tratamientos sobre todo si toman antiepilépticos.

Un insulto externo en estos momentos podría entonces dar como resultado un defecto cráneo facial. Sin embargo se reporta frecuentemente una asociación con trisomías, principalmente 13 y 18.

Paralelamente la cara humana se forma entre la cuarta y la décima semana de gestación, mediante la fusión de cinco prominencias faciales: un proceso frontonasal impar, un par de prominencias maxilares y otro par de prominencias mandibulares. Las prominencias maxilar y mandibular constituyen regiones dorsales y ventrales respectivamente en el primer arco faríngeo y dan lugar al maxilar superior e inferior.^v

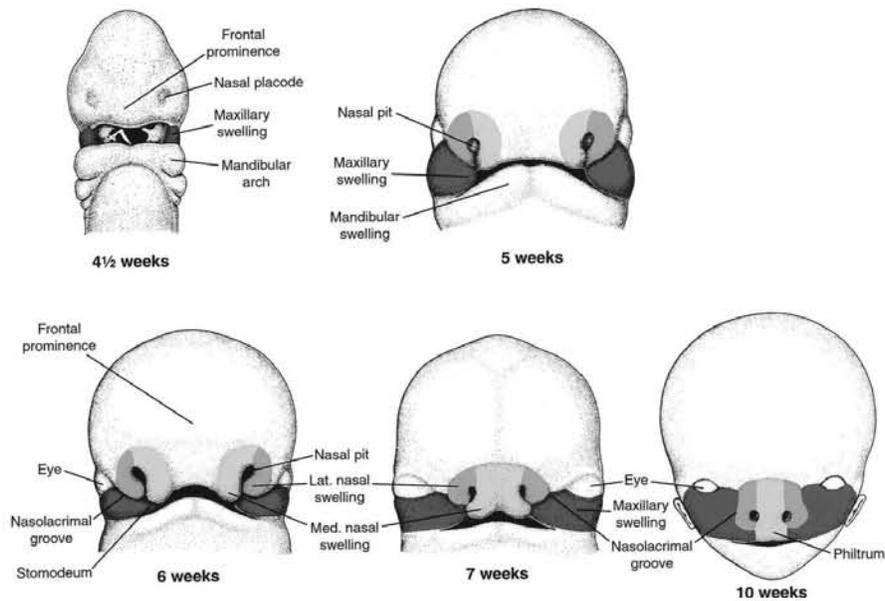


Fig. 3 Resumen de los eventos en el desarrollo de la cara.

Durante la quinta semana aparecen otras dos prominencias en el proceso frontonasal que dan lugar a los procesos nasales medial y lateral. En la sexta semana de gestación las dos prominencias nasales mediales migran medialmente y hacia la séptima semana se fusionan para formar la porción central de la nariz; los procesos nasales laterales forman las narinas. Las prominencias maxilares también se dirigen medialmente de forma que a la décima semana ya están fusionadas en la línea media para formar el philtrum del labio superior y el paladar primario (anterior). El paladar posterior o secundario se forma a partir de dos finas bandas de tejidos blandos que nacen de las paredes mediales de las prominencias maxilares, denominadas hojas palatinas. Estas dos hojas palatinas aparecen durante la octava y novena semana y crecen medialmente para fusionarse en la línea meda en la semana 10 aproximadamente. La fusión comienza

anteriormente y progresa en dirección posterior para formar el paladar secundario. Durante el mismo periodo, el crecimiento del septo nasal separa los tránsitos nasales izquierdo y derecho.

En la décima semana de gestación, la estructura básica de la cara del feto está completa.

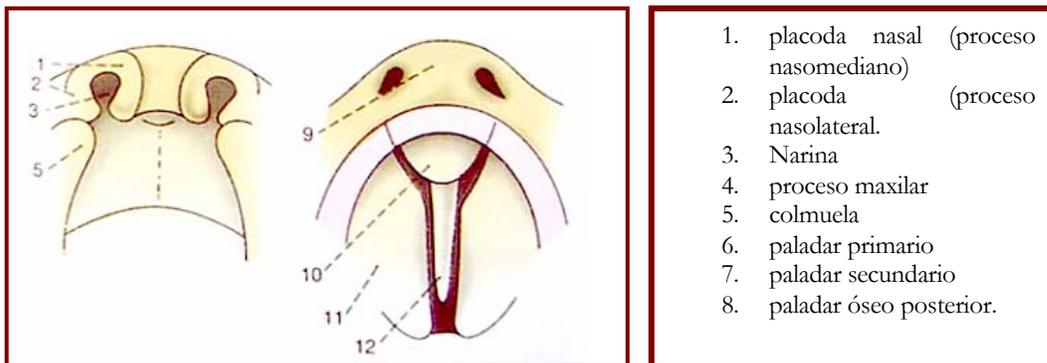


Fig.4 -Desarrollo del paladar.

El estudio ultrasonográfico de la anatomía del feto.

El estudio ecográfico de la anatomía fetal es importante no ya por la identificación de las estructuras, sino por la información que brinda sobre la morfología, desarrollo y funcionalidad de diversos órganos, así como el despistaje de anomalías o malformaciones que de ellos se pueden derivar.

La integridad fetal y la verificación de la correcta anatomía es el *primum movens* de la ecografía de la 20ª semana.

A partir de la semana 12ª, se recomienda explorar el feto con sonda abdominal, utilizando para ello dos cortes básicos respecto al eje mayor

fetal: uno longitudinal y otro transversal. La exploración de la anatomía del feto debe seguir un orden para no cometer omisiones. Algunas organizaciones de ultrasonido e imagen recomiendan el siguiente orden de exploración.

Anatomía ultrasonográfica de la cabeza

La cabeza tiene una forma ovalada, mas ancha por detrás, y es simétrica, sin irregularidades en su contorno. La osificación de la bóveda craneal es completa hacia las 12 semanas y las suturas permanecen visibles a lo largo de toda la gestación. La piel que cubre el cráneo es fina, con un espesor de 1-2 mm, y solo en la parte posterior (pliegue nugal) es algo mas gruesa, con un valor máximo que varía con la edad gestacional. A las 12 semanas este máximo es de 3 mm y a las 19 semanas de 5-6mm^{vi}. La ecogenicidad de las partes blandas es homogénea sin espacios quísticos. La identificación de una bóveda craneal intacta después de las 12 semanas de gestación excluye una anencefalia.

El tamaño de la cabeza se valora a través de los parámetros biométricos del diámetro biparietal y de la circunferencia de la cabeza. Puede confirmarse la edad gestacional con estos parámetros hasta la mitad del segundo trimestre, a partir de la cual es mas fiable la longitud del fémur. Para valorar el crecimiento fetal se prefiere la circunferencia de la cabeza al diámetro biparietal, porque la primera tiene en cuenta la forma de la cabeza.

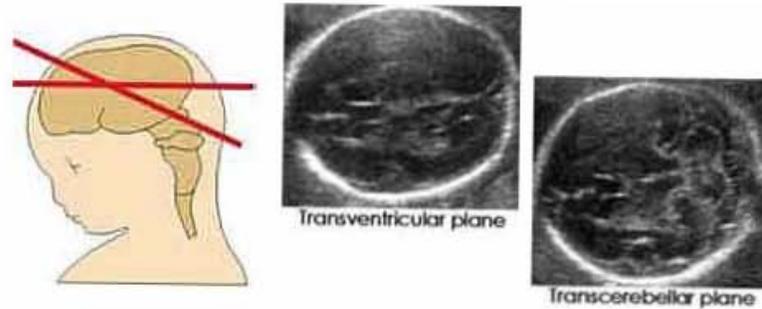


Fig.5. Planos de estudio de la anatomía craneal por ultrasonido.

Anatomía ultrasonográfica de la cara

La frente, orbitas, labios, nariz, y oídos pueden ser identificados adecuadamente desde las 12 semanas de gestación; se utilizan planos sagitales, transversos y coronales para la evaluación de la anatomía normal y anormal. Un plano sagital medio permite la visualización del perfil fetal, mientras que el oído se visualiza en el plano parasagital del cráneo. Los planos coronales son probablemente los más importantes en la evaluación de la integridad de la anatomía facial. Orbitas, cejas, nariz, y labios se visualizan adecuadamente. El tipo de nariz, las alas de la nariz y la columella se ven arriba de el labio superior. Las narinas aparecen típicamente como dos áreas anecoicas.



Fig.6. Imágenes ecográficas de los diferentes planos de la cara fetal en modo B.

En un plano transverso desde la calota hacia la base del cuello permite un examen de la cara, pirámide nasal, orbitas, nariz, labio superior y paladar anterior, la lengua y cavidad oral, labio inferior y mandíbula. La presencia y tamaño de los ojos se evalúan subjetivamente. Como regla, cada diámetro orbitario es igual al tamaño de el diámetro interorbitario. En casos de sospecha de defectos, serán necesarios tomar medidas de los diámetros orbitarios internos y externos.

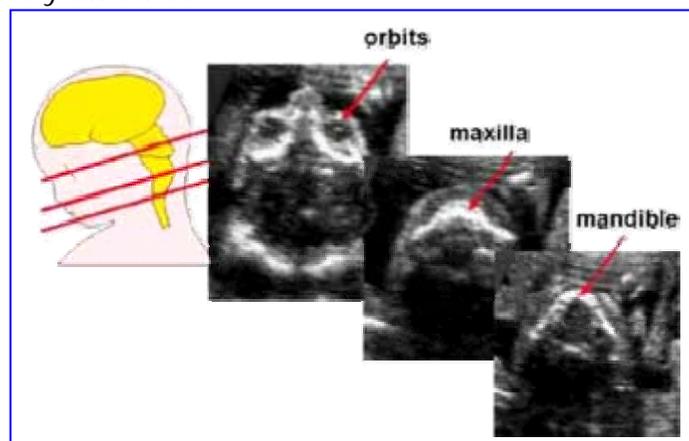


Fig.7 Planos axiales de estudio de la anatomía facial.

Anomalías de las estructuras de la línea media y sus asociaciones.

Holoprosencefalia es un desorden causado por la error del prosencéfalo (el cerebro anterior del embrión) de dividirse para formar los hemisferios cerebrales bilaterales, causando alteraciones en el desarrollo de la cara y en estructura y la función del cerebro. La arrinencefalia consiste en un espectro de defectos o de malformaciones del cerebro y de la cara. La mayoría de los casos se asocian a las malformaciones severas del cerebro que son incompatibles con vida y causan a menudo muerte intrauterina espontánea. En el otro extremo del espectro están los individuos con en los cuales se puede afectar los ojos, la nariz, y el desarrollo normal o casi normal del labio superior del cerebro. El retraso mental puede ocurrir. La más severa de las anomalías faciales es la ciclopi, una anormalidad caracterizada por un solo ojo, situado en el área ocupada normalmente por la raíz de la nariz, y de una nariz que falta o de una nariz en la forma de una probóscide (un accesorio tubular), situada sobre el ojo. Etmocefalia es la anomalía facial menos común. Consiste en una separación de la probóscide muy estrecho a los ojos que tienen una pequeñez anormal uni o bilateral. Cebocefalia, otra anomalía facial, es caracterizado por una nariz pequeña, aplanada con una sola ventana de la nariz situada debajo de ojos de cerca fijados incompletos o subdesarrollados. La mas rara pero mas severa del espectro de anomalías faciales es la agenesia premaxilar también llamada agenesia media de la hendidura del labio (hendidura

facial) que se asocian en un alto porcentaje a holoprosencefalia. Hay tres clasificaciones de ésta. Alobar, la forma más seria en la cual el cerebro no tiene ninguna tendencia a separarse, se asocia generalmente a anomalías faciales severas. Semilobar, en el cual los hemisferios del cerebro tienen una tendencia leve a separarse, es una forma intermedia de la enfermedad. Lobar, en el cual hay evidencia considerable de los hemisferios separados del cerebro, es la forma menos severa. En algunos casos de holoprosencefalia lobar, el cerebro del paciente puede ser casi normal. No hay actualmente tratamiento estándar para la holoprosencefalia. El tratamiento es sintomático y de apoyo. El pronóstico para los individuos con el desorden es pobre. La mayoría de los que sobreviven no demostraron ningún incremento del desarrollo significativos.

Epidemiología:

La frecuencia de aparición de Holoprosencefalia puede variar según los reportes de diferentes autores. Se estima que HPE (Holoprosencefalia) afecta entre 1 en 5.000-10.000 nacimientos vivos. Desde que muchos embarazos con un feto diagnosticado con el HPE termina en aborto, la frecuencia de HPE entre todos los embarazos puede ser tan alta como 1 en 200-250. Los estudios actuales indican que los solamente 3% de todos los fetos con HPE sobreviven al nacimiento y la extensa mayoría de estos infantes no sobrevive más allá de los primeros seis meses de la vida. El pronóstico para de un niño diagnosticado con HPE depende del tipo HPE y

la presencia de anomalías asociadas. Los niños lo más seriamente afectados pueden vivir varios meses o los años y el menos afectado pueden vivir una vida normal. Casi dos tercios de pacientes afectados tiene HPE alobar y aproximadamente un cuarto se diagnostica con HPE semilobar.^{vii}

Algunos otros reportes mencionan una incidencia de holoprosencefalia de : 6-12/100,000 de nacimientos vivos(4/1000 embriones).^{viii,ix}

Matsunaga et al. (citados por Chervenak et al.) encontraron, en 1977, en estudio epidemiológico de 150 embriones con holoprosencefalia, incidencia de 1:250 abortos espontáneos (0,4%). De entre nacidos vivos se calcula una incidencia entre 1/160004,9 y 1/5300010 (0,006 y 0,002%).^x

DESCRIPCIÓN DE LAS ANOMALIAS CEREBRALES

Agenesia del cuerpo calloso

El desarrollo del cuerpo calloso no comienza sino hasta la 8ª semana y continúa hasta la 17ª semana. La interrupción parcial del desarrollo suele afectar a la porción posterior del c. Calloso, el esplenio, que es la última en desarrollarse.

Etiología

La ACC puede asociarse a trisomía 13, 18 y traslocalciones. También se ha comunicado en casos de toxoplasmosis y rubéola del primer trimestre.

Diagnóstico ecográfico: Se observa desestructuración del encéfalo a nivel supratentorial. Las fibras que lleva el cuerpo calloso se desarrollan mal y producen indentaciones en la pared interna del ventrículo lateral. Esto hace que los ventrículos laterales a nivel del atrio separen su pared medial, lo que hace que estos tengan un aspecto característico. Al no existir el c.calloso, su techo, el tercer ventrículo se extiende hacia arriba. Dado que el septum pellucidum se desarrolla paralelamente al c. Calloso, es muy frecuente su afectación. Esto es, si vemos el septum no puede existir agenesia completa del c. Calloso.

Características Ecográficas de la Agenesia del Cuerpo Calloso

1. Dilatación del tercer ventrículo (quistes interhemisféricos en muchos casos) y elevación superior.
2. Desplazamiento del ventrículo lateral en una posición mas lateral y superior. Separación lateral del ventrículo frontal y temporal.
3. Angulación de los cuernos ventriculares frontales y laterales (Signo de angulación).
4. Dilatación de los cuernos occipitales.
5. Ramificación de "Probst" (patrón de arreglo radial de sulci) que emana desde los ventrículos en vez de ir con los ventrículos.
6. Alta incidencia de anomalías del sistema nervioso central o no.

Anomalías asociadas.

Esta malformación se asocia frecuentemente a holoprosencefalia lobar y alobar, y comúnmente también a síndrome de Dandy-Walker. También a malformaciones cardíacas y genitourinarias aunque no se ha establecido en forma adecuada el porque de estas asociaciones.

Anomalías asociadas al SNC incluyen defectos de los giros cerebrales , lipomatosis, encefalocele, Malformación de Dandy-Walker, holoprosencefalia, malformación de Arnold-Chiari, Displasia septo-óptica, ventriculomegalia y estenosis acueductal. Anomalías no asociadas al SNC incluyen alteraciones faciales, musculoesqueléticas, cardíacas, bronquiales, intestinales y del tracto urinario. Diversos síndromes raros son encontrados en asociación con la agenesia del cuerpo calloso.

Holoprosencefalia

Es un grupo de desórdenes cerebrales resultado de una hendidura anormal del prosencéfalo o cerebro anterior. Este defecto puede afectar el desarrollo de la línea media del plano facial, causando variaciones en las orbitas y malformaciones faciales. (17% de los fetos). Los defectos faciales varían en severidad.

Hay tres formas de holoprosencefalia (alobar, semilobar y lobar). La forma específica depende del grado de alteración de la división hemisférica.

Se produce por una alteración en el desarrollo del cerebro anterior en el embrión. Su incidencia es de 1 de cada 5000-16000 RN.

En la forma mas severa de holoprosencefalia, la alobar, no se producen los procesos de diverticulización secundaria y clivaje del prosencéfalo en diencéfalo y el telencéfalo por lo que no hay formación de los tálamos ni estructuras de la línea media. El encéfalo es pequeño con un sistema monoventricular, no hay cuerpo calloso, fornix ni hoz cerebral. Como no hay afección del mesencéfalo, este se desarrolla adecuadamente así como el resto del tronco cerebral aunque a veces las malformaciones mayores que afecten el sistema ventricular ocasionan hidrocefalia y esto comprimir las estructuras del mesencéfalo y fosa posterior. Se pueden observar además, las siguientes características:

1. Un ventrículo único común que puede aparecer en forma de "C" debido a la ausencia de los cuernos temporal, occipital y hueso frontal.
2. El tejido cerebral puede ser observado en una configuración de tasa, pelota o torta.
3. Fusión del tálamo. Ausencia del tercer ventrículo.
4. Ausencia de la fisura interhemisférica.
5. Saco dorsal (un quiste formado por una cubierta incompleta membranosa del prosencéfalo).
6. La presencia de una probosis supraorbital en ciclopia y una probosis en línea media con etmocefalia.
7. Anomalías en la distancia interorbitaria que varían desde fusión hasta órbitas muy cercanas con ciclopia e hipotelorismo. (espacio interorbitario cercano) visto en etmocefalia y cebocefalia.
8. Anomalías nasales desde una nariz ausencia hasta un orificio nasal puede estar presente.

9. Hendidura labial o en paladar. Hendidura facial media y/o hendidura bilateral puede ser observada, usualmente en las formas mas severas (alobar y semilobar)
10. Otras anomalías incluyen quistes renales o displasia, onfalocele, defectos cardiacos, espina bífida, pie equino y defectos gastrointestinales.

Las anomalías cromosómicas ocurren en un 50%.

En la forma **semilobar** hay un mínimo desarrollo del prosencéfalo y hay ventrículos laterales occipitales rudimentarios, hoz del cerebro y cisura interhemisférica rudimentarias. Los tálamos y los ganglios basales están fusionados.

En la forma **lobar** el defecto es mínimo, los hemisferios habitualmente están separados excepto en la porción rostral. Los ventrículos laterales están grandes pero no obligatoriamente obstruidos. Con frecuencia comunican ampliamente debido a la ausencia del septum pellucidum. El c. Calloso puede estar presente, hipoplásico o displásico o a veces ausente.

Diagnóstico ecográfico: En la forma alobar se observa una cavidad anecoica monoventricular y única donde no se identifican las estructuras de la línea media. A nivel de los tálamos en los cortes coronales se observa otra cavidad anecoica limitada por el tejido cortical que comunica con la cavidad monoventricular y que se denomina saco dorsal.

No existen estructuras de la línea media, no se observa la hoz ni la cisura interhemisférica. Tampoco existe el septum pellucidum y el tejido cerebral restante que rodea la cavidad monoventricular está reducido en cantidad y desplazado hacia delante asemejando un *boomerang*. Los ganglios basales y los tálamos están fusionados en la línea media.

En las formas semilobares y lobares pueden existir esbozos de la línea media y una discreta separación de ventrículos laterales.

En las formas más graves hay alteraciones del desarrollo del rostro a nivel de la línea media (ciclopia, labio leporino, etc.).

Las estructuras de la fosa posterior son normales o hipoplásicas y frecuentemente se presenta polihidramnios por alteración en la deglución fetal.

Por último, el tamaño de la cabeza puede estar reducido, ser normal o estar agrandado si hay hidrocefalia.

Hidranencefalia

Hidranencefalia es una alteración en el desarrollo de los hemisferios cerebrales causado por una oclusión de las arterias carótidas internas que induce hemorragias e infartos cerebrales. Los lóbulos occipitales, cerebro medio, ganglios basales, cerebelo y plexos coroides están presentes debido

a que está preservada la circulación a través de las arterias comunicantes posteriores.

Se cree que la hidranencefalia ocurra tardíamente en el embarazo, ya que las estructuras arriba mencionadas se han formado normalmente. El progresivo aumento de la cabeza (macrocefalia) ocurre a medida que los plexos coroides continúan los plexos coroides produciendo líquido cefalorraquídeo. El pronóstico de niños con hidranencefalia es extremadamente pobre, muchos mueren tempranamente después de nacidos y raramente sobreviven mas allá de los tres meses. No hay asociación con estructuras coexistentes o anomalías cromosómicas.

La hidranencefalia puede ser confundida con ventriculomegalia severa (donde la cisura interhemisférica esta intacta) y la forma de torta de una holoprosencefalia alobar. Es importante de entender esto, sin embargo, estas tres condiciones tienen un pronóstico extremadamente pobre.

Características ecográficas sugestivas de hidranencefalia

Tejido cerebral es reemplazado por una gran cantidad de líquido cefalorraquídeo.

La cisura interhemisférica esta usualmente presente pero desviada. Algunas veces, la cisura esta ausente o parcialmente formada.

Cerebro medio, ganglios basales y cerebelo están rodeados por líquido cefalorraquídeo.

Los plexos coroides pueden ser observados.

El tejido cerebral está ausente en todas las áreas excepto en los lóbulos occipitales.

La macrocefalia ocurre como resultado de la producción de líquido cefalorraquídeo.

Hidramnios

Apariencia variable del líquido cefalorraquídeo. La apariencia de una hemorragia que evoluciona puede cambiar de ecogénica a hipoeoica a anecoica

El término hidranencefalia designa una "anomalía consistente en una completa o casi completa ausencia de hemisferios cerebrales con formación completa de las leptomeninges y duramadre, las que ocupan su posición normal en el cráneo"¹. Es una lesión cerebral bilateral masiva en la cual la mayor parte de los hemisferios se reduce a cavidades llenas de líquido cefalorraquídeo: ausencia de hemisferios cerebrales con cráneo relativamente normal, lo que la diferencia de la anencefalia (acránea). Más frecuentemente es una secuela de infartos cerebrales bilaterales con compromiso de corteza y sustancia blanca en la distribución de ambas

carótidas internas (circulación anterior)². La arteria cerebral posterior puede tener su origen en la circulación anterior en casi el 25% de los recién nacidos, por lo cual ésta también puede estar afectada

Acraneo (Exencefalia)

Acraneo es una seria malformación que ocurre debido a la migración anormal del tejido mesenquimal, que normalmente cubre los hemisferios cerebrales. La defectuosa migración resulta en una alteración en la formación de los huesos craneales, músculos y duramadre. Acraneo se puede manifestar como una ausencia parcial o completa del cráneo, con completo pero anormal desarrollo de los hemisferios craneales.

Acraneo ocurre menos frecuente que la anencefalia y en la mayoría de los casos puede ser el precursor embriológico para el desarrollo de anencefalia. El tejido anormal del acraneo es destruido y atrófico por la exposición al líquido amniótico y se convierte en el cerebro rudimentario encontrado en la anencefalia.

Características Ecográficas de la Acrania

Desarrollo de tejido cerebral sin evidencia de cráneo. En la Acrania parcial, porciones de cráneo pueden observarse.

Tejido cerebral puede parecer desorganizado y tiene ecogenicidad irregular.

Marcas prominentes de los surcos craneales

Anomalías coexistentes incluyen defectos espinales, hendidura labial y en paladar y pie equino. Condiciones de hipofosfatasa y osteogénesis imperfectas tipo II deben ser diferenciadas de la acrania. Estos dos trastornos resultan de la hipomineralización del cráneo, que puede ser confundido con la acrania. Acrania es una anomalía craneal letal

Malformación de Dandy-Walker

Es un defecto que involucra el vermis cerebelar, el cual puede estar parcial o completamente ausente, resultando en la dilatación del cuarto ventrículo (formación quística). Se piensa que el defecto resulta de la anormal embriogénesis del techo del cuarto ventrículo. Formas discretas se denominan una variante Dandy-Walker. Este desorden puede contar aproximadamente el 5 a 10% de los casos de ventriculomegalia.

Características ecográficas de complejo Dandy-Walker.

1. Defecto del vermis cerebeloso. (completo o parcial). Este defecto es inferior en condiciones parciales.
2. Quistes de la fosa posterior representado por una dilatación del cuarto ventrículo.
3. Aumento de la cisterna magna (representa el cuarto ventrículo).
4. Separación de los hemisferios cerebelosos.
5. Ventriculomegalia.
6. Otras anomalías incluyen agenesia del cuerpo calloso, estenosis acueductal, microcefalia, encefalocele, GYRAL malformaciones y lipomas, anomalías cardíacas, del tracto urinario, polidactilia (dedos adicionales), malformaciones faciales y problemas cromosómicos.

Niños sin otras anomalías tienen mejor pronóstico que aquellos que las presentan. Muchos niños con malformación de Dandy-Walker aislada tienen un rango normal de función. El diagnóstico diferencial incluye quiste aracnoideo de la fosa posterior y disgenesia cerebelosa.

Displasia Septo-óptica (Síndrome de DeMorsier)

Es una malformación caracterizada por la ausencia o disgenesia del septum pellucidum asociado a hipoplasia del nervio óptico. Algunos autores la consideran la forma mínima de holoprosencefalia.

La mayoría de los pacientes tienen disfunción hipotalámico-hipofisiaria y síntomas visuales que incluyen una disminución de la agudeza visual y nistagmus. Cuando se presenta la disfunción hipotálamo-hipofisiaria se caracteriza por retraso en el crecimiento secundario a una inadecuada secreción de hormona de crecimiento y hormona estimulante de la tiroides. En pocas ocasiones es posible hacer el diagnóstico prenatal con ultrasonido.

En la Resonancia Magnética sagital y coronal se pueden demostrar la ausencia sola del septum pellucidum y algunas veces asociada a anomalías cerebrales que incluyen cefalocelos, agenesia del cuerpo calloso, estenosis acueductal y malformación de Arnold Chiari II, por lo anterior las imágenes diagnósticas para displasia septo-óptica se pueden demostrar mejor con resonancia magnética.

Estudios previos.

En un estudio de prevalencia de holoprosencefalia en el que se analizaron 1750 fetos con anomalías congénitas identificadas con ultrasonido prenatal, de ellos 30 casos (1.7%) se identificó y describió la holoprosencefalia. Concluyeron que la holoprosencefalia representa una entidad heterogénea con diferentes etiologías y apariencias clínicas y se asocia a condiciones particulares como displasia fronto-nasal (6.7%), agnatia-otocefalia (10%) y anencefalia (10%) y sugieren que hay un subregistro en otras series de

holoprosencefalia.^{xi} Lo anterior enfatiza que a pesar de que han aumentado los índices de diagnóstico prenatal de holoprosencefalia, aún hay subregistros que nos obligan a realizar estudios mas detallados acerca de estas anomalías.

Desde el punto de vista del conocimiento que nos da tranquilidad, se realizó un estudio de la incidencia diagnóstico prenatal y pronóstico de fetos con labio o paladar hendido en el que se concluye que el ultrasonido es un la herramienta mas útil para el screening del labio hendido con y sin paladar hendido pero no para el paladar hendido solo. Usualmente con un labio hendido único, hay un incremento el riesgo de anormalidades cromosómicas, lo que enfatiza el diagnóstico prenatal. El papel de la educación prenatal y apoyo médico y psicológico es extremadamente importante en la preparación de los familiares y puede ayudar a aliviar el shock a diferencia de cuando ocurre una hendidura congénita no esperada.^{xii}

-
- i. Bronshtein M, Blumenfeld I, Kohn J, Blumenfeld Z Detection of cleft lip by early second trimestre transvaginal sonography. *Obstet Gynecol*, 1994;84:73-76.
 - ii. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Warren WB. Transvaginal ultrasonographic detection of the central nervous system in the fist and early second trimesters. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:497-503.
 - iii. Barkovkch AJ. *Paediatric Neuroimaging*. New York: Raven Press; 1990.
 - iv. En la Web: University of North Carolina Development of the CNS - http://www.med.unc.edu/embryo_images/unit-welcome/welcome_htms/contents.htm
 - v. Larsen WJ. *Human embryology*. London: Churchill Livingstone; 1993.
 - vi. Banacerraf BR, Frigoletto FD. Soft tissue nuchal fold in the second trimester fetus: standars for normal measurments compared with those in down síndrome. *Am j Obstet Gynecol* 1987; 157;157:1146-1149.

-
- vii. Plawner LL, et al. (2002) Neuroanatomy of Holoprosencephaly as Predictor of Function: Beyond the Face Predicting the Brain. *Neurology*, 59:1058-1066.
- viii. En la Web: <http://www.icndata.com/health/pedbase/files/holopros.htm>
- ix. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Holoprosencephaly: Epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *American Journal of Medical Genetics* 1996;64:465-472.
- ^x. Chervenak FA, Isaacson G, Mahoney MJ, et al. The obstetric significance of holoprosencephaly. *Obstet Gynecol* 1984;63:115-121.
- xi. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Jan;19(1):24-38
- xii. *Fetal Diagn Ther* 2001 Jul-Aug;16(4):196-9

OBJETIVO

Analizar la relación de los defectos de la línea media cerebral con anomalías faciales congénitas en una revisión de casos que se presentaron en los últimos 4 años.

Justificación

Debido a la incidencia de anomalías cerebrales detectadas en estudios prenatales y postnatales, actualmente es de gran importancia describir y consignar éstas ya que existe un porcentaje importante de las mismas que se encuentran con una asociación a anomalías faciales, esto da como resultado el que se deba poner un gran énfasis en el análisis de cualquiera de estas anomalías siempre pensando que puedan coexistir, es decir al encontrar cualquiera de las anomalías que mencionaremos también se deberá considerar un examen exhaustivo de la posible asociación. Se intenta demostrar que esta asociación tiene relevancia y si la afirmación de DeMeyer acerca de si la "cara predice el cerebro"ⁱ, es cierta en la población que acude al Hospital General de México o no debiéramos tomar en cuenta esta afirmación.

Los defectos cerebrales incluyen Holoprosencefalias, displasia septo-óptica (Sx. deMorsier), encefalocelos, acrania, anecefalia y disgenesia o agenesia del cuerpo calloso y por otro lado los defectos faciales descritos son

hendiduras faciales, telorismos, ciclopi, probosis, narina única y paladar hendido.

Generalmente el diagnóstico se inicia durante la etapa prenatal y se continua después del nacimiento con la clínica, tomografía y resonancia magnética. Pocas veces es necesario el uso de esta última para su diagnóstico definitivo como en el caso de otras entidades como el Arnold Chiari tipo I o II y disgenesias del cuerpo calloso.

i. Roach E, DeMeyer WE, Palmer K, et al. Holoprosencephaly: birth data, genetic and demographic analysis of 30 families. *Birth Defects* 1975;11:294-313.

METODO

El tipo de estudio realizado fue de tipo transversal, retrospectivo y descriptivo de los casos en los cuales en forma aislada o asociada se presentó alguna anomalía facial o cerebral. Se tomaron en cuenta todos los casos presentados entre 1999-2002 en la departamento de ultrasonido de la unidad de ginecología y obstetricia del Hospital General de México y algunos fueron evaluados en el área de tomografía computada de la unidad de Radiología e Imagen.

Criterios de exclusión: No se tomó en cuenta aquellos casos en los que no se comprobó el diagnóstico debido a que el producto no nació en la unidad de obstetricia y los que presentaban anomalías mayores no relacionadas de otros órganos.

La clasificación ecográfica de los casos se llevó a cabo mediante la utilización de la tabla 2, propuesta por Nyberg et.al. en 1995, la cual es la siguiente:

Tabla 2, Clasificación de las hendiduras faciales

Tipo I	Labio leporino únicamente
<i>Tipo II</i>	Labio y paladar hendido unilateral
<i>Tipo III</i>	Labio y paladar hendido bilateral
<i>Tipo IV</i>	Labio y paladar hendido medial
<i>Tipo V</i>	Defectos faciales asociados a bandas amnióticas o al complejo abdomen-extremidades.

- Nyberg et.al. Radiology 1995, Jun, 195(3): 677-

Dado que la principal anomalía de la línea media cerebral que se encuentra es la holoprosencefalia, se recurrió a la clasificación de DeMeyer enumerándolas de acuerdo con ella:

Tabla 3. Clasificación de las holoprosencefalias en cuanto a la forma de presentación según *De Meyer*.^{18, ii}

Forma	Morfología cerebral
<i>Alobar</i>	Forma mas severa No hay división entre los hemisferios cerebrales (holosferio); Cavidad ventricular única (monoventrículo); Circunvoluciones cerebrales aberrantes (paquigiria); Ausencia de cuerpo calloso y septo pelúcido; Fusión de núcleos talámicos; Ausencia de bulbos olfatorios.
<i>Semilobar</i>	Forma intermedia; Fisura interhemisférica irregular o incompleta; Puente corticomedular que se continua a través da línea media; Monoventrículo frecuentemente dividido en dos cuernos temporales posteriores. Bulbos y tractos olfatorios pueden estar bien desarrollados.
<i>Lobar</i>	Forma bien diferenciada; Dos hemisferios bien desarrollados; Ausencia do cuerpo calloso y estructuras de línea media; Un Monoventrículo puede insinuarse en la región interhemisférica a través de una formación cística cubierta por una fina capa meningoependimaria.
<i>Arrinencefalia</i>	Forma menos severa; Ausencia aislada de bulbos y tractos olfatorios; Hendiduras orofaciales pueden estar asociadas.

Aunque hay otras clasificacionesⁱⁱⁱ, la clasificación de DeMeyer parece la mas acertada para diferenciar estas anomalías.

Se hizo seguimiento de todos los casos de diagnóstico prenatal hasta su nacimiento y en algunos de ellos se realizó tomografía computada con cortes axiales y coronales.

MATERIAL

- Equipo de equipo de ultrasonido de tiempo real, Toshiba chapase en escala de grises, convencional con transductor convexo de 3.75 Mhz y en algunos casos en que se necesitó, embarazo menores de 12 semanas transductor endocavitario de 7.5 Mhz.
- Equipo de ultrasonido Toshiba ECCOCEE con transductor convexo de 3.75 Mhz y transductor transvaginal de 9.5 Mhz.
- Aloka SSD-620, con transductor convexo de 3.5 Mhz.
- Cámara multiformato y película radiográfica Kodak de 10x12 pulgadas para ultrasonido.
- Cámara Sony videographic UP-870 MD y papel térmico Sony UPP-HDD de 110mm x 20 mt.
- Gel ultra/phonic hipoalergénico para ultrasonido.
- Tomógrafo Helicoidal Toshiba de 3ª generación para los casos en que se requirió.

- Mesa de exploración ginecológica.
- Bata para las pacientes
- Sábana de algodón para cubrir a las pacientes.
- Guantes para cirujano del No. 8.
- Preservativos para protección del transductor endocavitario.
- Sanitas Kimberly-Clark
- Papelería usual para reporte de ultrasonido.
- Máquina mecánica olímpica de escritorio y computadora PC convencional con Word como procesador de textos.

Se consultaron fuentes bibliográficas en hospitales y escuelas públicas y algunos artículos en el sistema Med-line accesado por la Web (WW

-
- i. Nyberg DA. Radiology 1995 Jun; 195(3):677-84. Fetal cleft lip with and without palate: US classification and correlation with outcome.
 - ii. DeMeyer WE, Zeman W. Familial alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, encephalographic and nosologic considerations. Neurology 1963;13:913-918.
 - iii. Elias DL, Kawamoto HK Jr, Wilson LF. Holoprosencephaly and midline facial anomalies: redefining classification and management. Plast Reconstr Surg 1992;90:951-958.

RESULTADOS

El número total de casos estudiados fueron 39 y se dividieron en 3 grupos, aquellos que presentaron la asociación de defectos cerebrofaciales, otro grupo solamente con alteraciones de la línea media cerebral y un tercero en donde el defecto facial fue aislado.

Grupo de anomalías asociadas:

En este grupo incluyeron solo 6 casos(15.3%), de estos 5 correspondieron con algún tipo de holoprosencefalia y el otro caso correspondió a hidranencefalia asociada a narina única e hidroencefalocelo (2.5%).

Grupo de anomalías craneales aisladas.

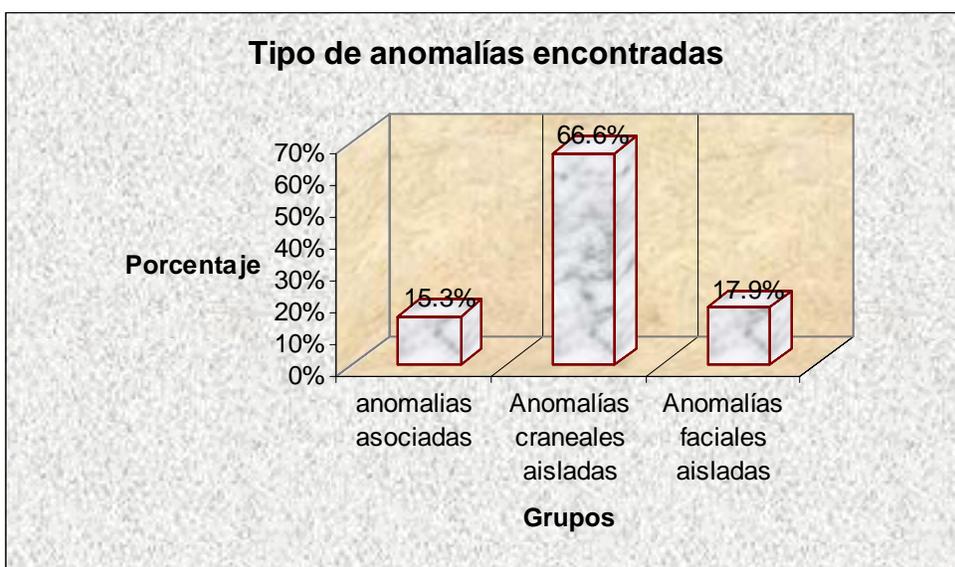
El segundo grupo constó de 26 casos (66%), que en su mayoría fueron disgenesias del cuerpo calloso dentro de la malformación de Chiari tipo II (ver tabla de resultados). Cabe mencionar que dentro de este grupo hubo dos holoprosencefalias semilobares y una lobar.

Grupo de anomalías faciales aisladas.

En el último grupo se encontraron 7 casos (17.9%) que se clasificaron de acuerdo a la propuesta de Nyberg en el año de 1995.

DeMorsier	1
Arnold Chiari con DCC	20

Grafico 1.



DISCUSIÓN

La presencia de anomalías faciales no siempre predice una anomalía craneal subyacente como fue mencionado por DeMeyer ¹, el cual fue muy genérico en su expresión,. Encontramos que las lesiones faciales mas deformantes fueron aquellas asociadas a la Holoprosencefalia alobar y a un

caso de hidranencefalia, lo cual coincide con otros autores ^{ii, iii}. En nuestro estudio las anomalías fueron: hipotelorismo o ciclopi, hipertelorismo, nariz única y un caso con probosis. Cabe mencionar que la literatura reporta muy pocos casos de nariz única y no siempre se considera como parte de las posibles anomalías asociadas a defectos de la línea media, quizás esta es la razón por la que muchas veces se omite esta posibilidad, especialmente en asociación con los defectos de diverticulización.

En casi todos los casos se puede explicar que exista una asociación de defectos si se conoce que en el desarrollo embrionario hay coincidencia en la diverticulización, formación del prosencéfalo y línea media, con aquellos cambios que también se están presentando en los arcos branquiales y hemicara superior, de esta forma, un insulto en este momento afectará a los dos desarrollos. Aún así no queda totalmente explicado las dos siguientes interrogantes: Primero ¿Porqué la mayor parte de los casos de asociación cráneo-facial es con holoprosencefalia? Y la segunda ¿Porqué hay casos en donde las anomalías se presentan en forma aislada?. Nuestra propuesta es que los futuros estudios podrán encaminarse hacia una respuesta genética para esta asociación.

Las trisomías que mas se han asociado a estas alteraciones son la trisomía 13 y 18 así también otras anomalías cromosómicas como alteraciones en el brazo del cromosoma 18 y traslocación de los

cromosomas 13 y 14. También se ha mencionado en la literatura la importancia de uno de los genes que controlan la diverticulización como es el HPE3 del cromosoma humano Tq36.

Cabe mencionar que en uno de los casos al encontrar y analizar el defecto cerebral se buscó intencionadamente un defecto facial por USG que no habíamos observado inicialmente.

Varias anomalías encontradas se pueden correlacionar perfectamente con los hallazgos descritos por DeMeyer y que clasificó de acuerdo a su severidad, sin embargo las anomalías asociadas que encontramos difieren en su frecuencia y asociación con el grado de severidad a pesar de la coincidencia de algunas, que *DeMeyer* clasificó de la siguiente manera: *(ver tabla 5 en la siguiente página.)*

Tabla 5, Clasificación de las anomalías asociadas a Holoprosencefalia según DeMeyer.^{iv}

Grupo

Morfología facial

Anomalia grado I (Ciclopia)			Fusión de orbitas con presencia de apenas un globo ocular o dos globos oculares mixtos próximos entre si
Anomalia (Etmocefalia)	grado	II	Una Probosis separa dos ojos hipotelóricos Ausencia de nariz Microoftalmia
Anomalia (Cebocefalia)	grado	III	Hipotelorismo Nariz achatada, de narina única Labio leporino
Anomalia grado IV			Hipotelorismo Falsa hendidura labio-palatina mediana
Anomalia grado V			Nariz achatada Hipotelorismo Hendidura labial-maxilar bilateral Nariz achatada

En cuanto al número de casos, consideramos que nuestra muestra fue pequeña, sin embargo el lapso de tiempo fue extenso se señala que se evaluaron aproximadamente 17,000 ultrasonidos obstétricos en los 3 años que duró el periodo de estudio y lo que proponemos es que se extienda la captación y estudio de estos pacientes.

Identificación de las anomalías

Con el advenimiento de los equipos de alta resolución, los detalles de la anatomía fetal que pueden ser visualizados, continúa en incremento hasta el punto donde es ahora posible estudiar la anatomía casi con el detalle que se espera en exámenes de niños y adultos. El estudio de la anatomía fetal debe ser directamente hacia la cabeza y cuello así como

aquellas estructuras que normalmente requieren ser visualizadas, incluyendo el cerebro, corazón, abdomen, espina dorsal, y labios.

Si el estudio detallado de la cabeza fetal se incluye en los exámenes de rutina fetales, se pueden diagnosticar una mayor cantidad de anomalías fetales de cabeza y cuello antes del nacimiento justo como se hace para otros estudios de rutina de otras estructuras.^{1,2}

En un estudio prenatal de imagenología diagnóstica y ultrasonido de rutina³, se detectaron el 30% de paladares o labios hendidos en fetos que fueron sometidos a ultrasonido. Sin embargo, en un estudio retrospectivo⁴, solo el 25% de los casos fueron diagnosticados prenatalmente.

¹ Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology* Philadelphia, Pa: Saunders, 1994

² J.R. Mernagh, P.T.Mobide, R.R.Lappalainen, *US Assessment of the fetal head and Neck: A state of the art Pictorial Review, Radiographics, 1999, 19:s229-s241.*

³ Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, et al. *A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:392-399*

⁴ Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. *Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in low risk population. Br Med J 1991; 303:1165-1169*

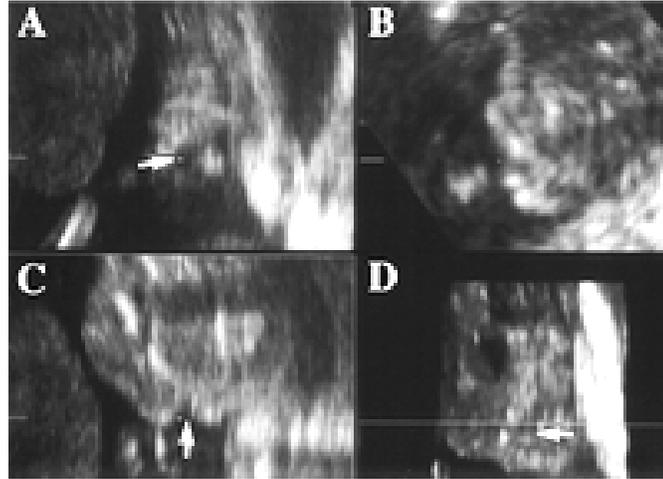


Figura 2. A, Coronal, B, sagital, C, transversal, y D, imágenes de 3D (flechas), Feto con labio y paladar hendido de 21 semanas de edad gestación. En D se observa frontalmente. Las líneas blancas muestran el nivel de corte en C.

En un estudio de un centro de tercer nivel⁵, 65 fetos fueron examinados con ultrasonido; los hallazgos de hendiduras faciales por ultrasonido y exámenes neonatales se confirmaron en 63. Además, 43 (69%) de estos fetos tenían grandes defectos (hendidura medial o bilateral), sin embargo, en estas series, siete (25%) de 28 fetos con hendidura tenían una gran lesión. Sin embargo una posible explicación para estos bajos índices de detección es que la cara no es visualizada de rutina en exámenes de ultrasonido de bajo riesgo y es claro que la visualización biplanar requiere una gran experiencia.

El método mas utilizado en la clásica enseñanza es revisar la cara fetal desde una vista frontal o coronal para detectar desde un paladar hendido

⁵ Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN, Kramer DJ, Kropp RJ. Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology* 1995; 195:677-684

o hendiduras faciales⁶ o solo labio hendido. Sin embargo en el ultrasonido, el paladar primario se revisa transversalmente o axialmente para determinar si está afectado en la hendidura facial; la continuidad del labio superior no está típicamente determinada en la vista transversal. *Babcock et al*⁷ demostraron que la anatomía mediofacial fetal in útero puede ser demostrada en las vistas coronales. Una observación en este estudio es que la vista transversa del labio superior usada para confirmar la presencia de un labio hendido, y la localización de la hendidura puede ser vistos mas fácil en este plano (**fig 6**). Hay algunos estudios de ultrasonido en 3D utilizan vistas transversales secuenciales para reconstruir la cara y evitar falsos positivos. Sin embargo los parámetros que afectan la adquisición y renderización de la imagen así como los volúmenes de datos que pueden afectar también la interpretación de la imagen por lo que en la mayoría de los casos el uso de estudios 3D no mejora o cambia el diagnóstico.

Finalmente, una adecuada caracterización de las hendiduras faciales es un aspecto importante del diagnóstico por ultrasonido. El defecto puede ser observado sistemáticamente usando varios planos pero siempre se tomará en cuenta que no importando el equipo que se utilice, la experiencia sigue siendo el factor mas importante para evitar los falsos positivos y negativos.

⁶ Nyberg DA, Mahoney BS, Pretorius DH, eds. *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies* Chicago, Ill: Year-Book Medical, 1990.

Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. *Prenatal diagnosis of congenital anomalies* Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 1988.

⁷ Babcock CJ, McGahan JP, Chong BW, Nemzek WR, Salamat MS. Evaluation of fetal midface anatomy related to facial clefts: use of US. *Radiology* 1996; 201:113-118

Además de la experiencia, es preciso tener presente que existen varias asociaciones de defectos de la línea media cerebral con defectos faciales o craneales lo que constituyen en algunos casos síndromes ya reconocidos como parte de un grupo llamado síndromes craneofaciales y que comprenden un grupo de anomalías que requieren cada una de un estudio metódico y único para cada síndrome pero que sin embargo son parte, finalmente, de todas las anomalías asociadas a defectos faciales o de la línea media cerebral.

Los síndromes craneofaciales incluyen malformaciones del desarrollo de la cara y cráneo que están asociados con malformaciones del sistema nervioso central. La presencia de anomalías del sistema nervioso central es extremadamente importante en estos síndromes porque también afecta el IQ y pronóstico y evolución. La mayoría de los pacientes pueden ser diagnosticados en base al tipo de anomalías que afectan el sistema nervioso central y extremidades y la presencia de malformaciones similares o relativas.

Estos síndromes también se evalúan con TC y RM en las cuales permiten la descripción anatómica para planeo quirúrgico y detección de lesiones intracraneales asociadas. Algunos autores han sugerido que la hipoplasia de la base del cráneo y anomalías venosas contribuyen a los hallazgos intracraneales así como hidrocefalia. Además, los estudios de

fluido cefalorraquídeo y veno-angiografía por RM pueden tener un papel en la evaluación de pacientes afectados. El tratamiento de síndromes craneofaciales consiste en una evaluación multidisciplinaria en la cual cada sistema orgánico es enfocado independientemente y los problemas son priorizados en base a la urgencia relativa. Las hendiduras faciales son las anomalías craneofaciales congénitas más comunes. Los síndromes conocidos craneofaciales se pueden enumerar en la siguiente tabla. (*ver apéndice 1*)

Tabla 6. Síndromes craneofaciales.

síndrome de Crouzon
síndrome de Pfeiffer
síndrome de Treacher Collins
síndrome de Roberts
síndrome de Coffin-Lowry
síndrome de Saethre-Chotzen
síndrome de Noack
síndrome de Jackson-Weiss
síndrome de Carpenter
síndrome de Lowry
síndrome de aplasia Fibular

Finalmente se puede señalar que a pesar de las novedosas técnicas aparecidas últimamente, la ecografía bidimensional sigue siendo, en manos

expertas, un medio ideal, relativamente barato o inocuo para el diagnóstico de las malformaciones congénitas.

-
- i. DeMyer W. Clasificación of cerebral malformations. *Birth Defects* 1971;7(1):78-93
 - ii. McGahan J. Sonography of facial features of alobar and semilobar holoprosencephaly.
 - iii. *J Ultrasound Med* 14:631-633, 1995. First trimester diagnosis of cyclopia and holoprosencephaly
 - iv. Noronha L, Coral R., Medeiros F, Holoprosencefalia, Análise do seu espectro morfológico em doze casos de autopsia *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(4):913-919.
 22. *Radiology* 1996 Oct;201(1):113-8 , Evaluation of fetal midface anatomy related to facial clefts: use of US.
 23. *Radiology* 1984 Nov;153(2):495-7 The fetal face: ultrasound examination.
 24. *Radiology* 1995 Jun;195(3):677-84 Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome.
 25. *Am J Med Genet* 1989 Apr;32(4):443-51 Microscopic study of holoprosencephalic facial anomalies in trisomy 13 fetuses.
 26. *Prenat Diagn* 1997 Jan;17(1):51-8 Prenatal diagnosis of facial malformations.
 27. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 Nov;6(5):327-9 Prevalence of fetal facial cleft at different stages of pregnancy.
 28. *Cleft Palate Craniofac J* 1998 Jan;35(1):40-5 Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations.
 29. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *J Laryngol Otol* 1984 Mar;98(3):311-5

CONCLUSION

Sólo en los casos de las holoprosencefalias alobares se cumplió la afirmación patológica de DeMeyer, pero conocer su clasificación resulta de mucha utilidad para el diagnóstico correcto. Debido a lo anterior, la posibilidad de conocer que existen anomalías faciales relacionadas con alteraciones del S.N.C. obliga al radiólogo y al clínico a la búsqueda intencionada de estas asociaciones muy especialmente en el diagnóstico prenatal a pesar de lo poco común que resulten estas asociaciones y por ello en los estudios obstétricos de rutina se debe incluir siempre un análisis por planos de la anatomía de la cara.

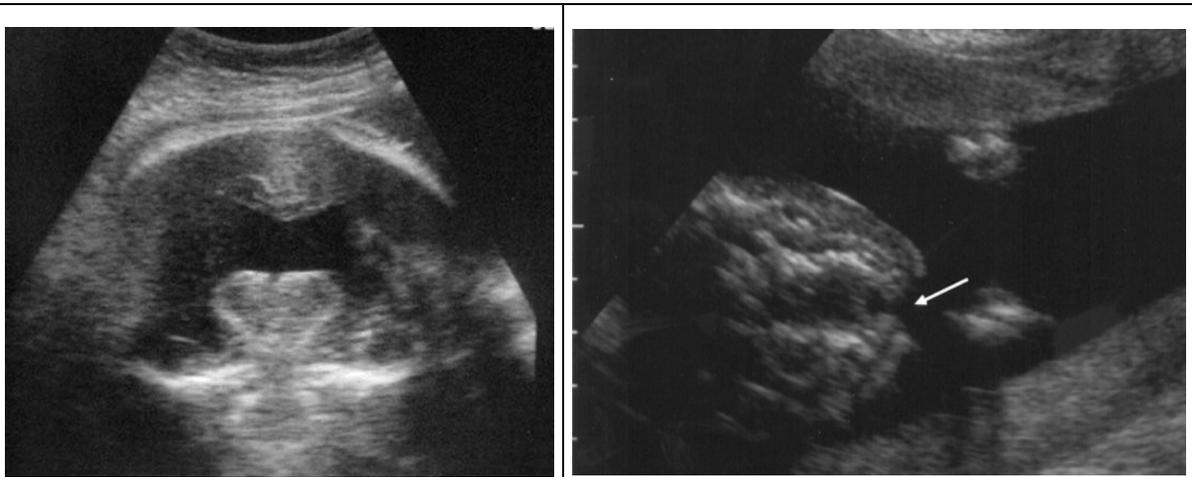
PRESENTACIÓN POR IMAGEN CLINICO-RADIOLOGICA DE LOS CASOS MAS REPRESENTATIVOS.

Caso 1. Mujer de 23 años con embarazo en donde en ultrasonido prenatal se demostró en el feto una cavidad monoventricular y los tálamos fusionados asociado a hendidura facial media así como polidactilia.

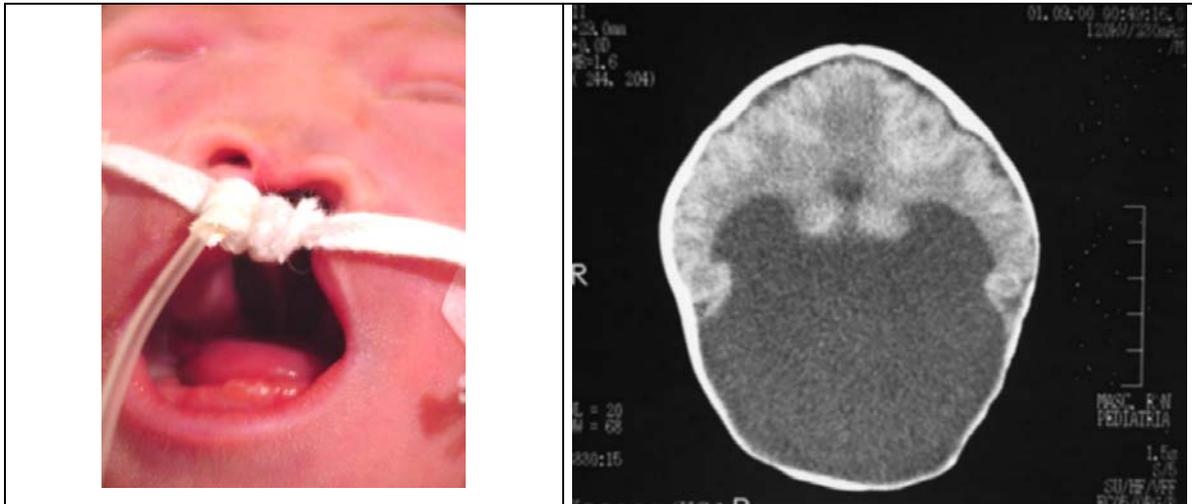
Al nacimiento se corroboró la hendidura facial y se encontraron malformaciones del trago y antitrago de ambos pabellones auriculares así como la polidactilia. Cabe mencionar que este paciente continuaba con vida hasta 2 meses después del seguimiento que fue interrumpido.

En la Tomografía computada postnatal se corroboró la presencia de cavidad monoventricular y fusión talámica en los cortes axiales.

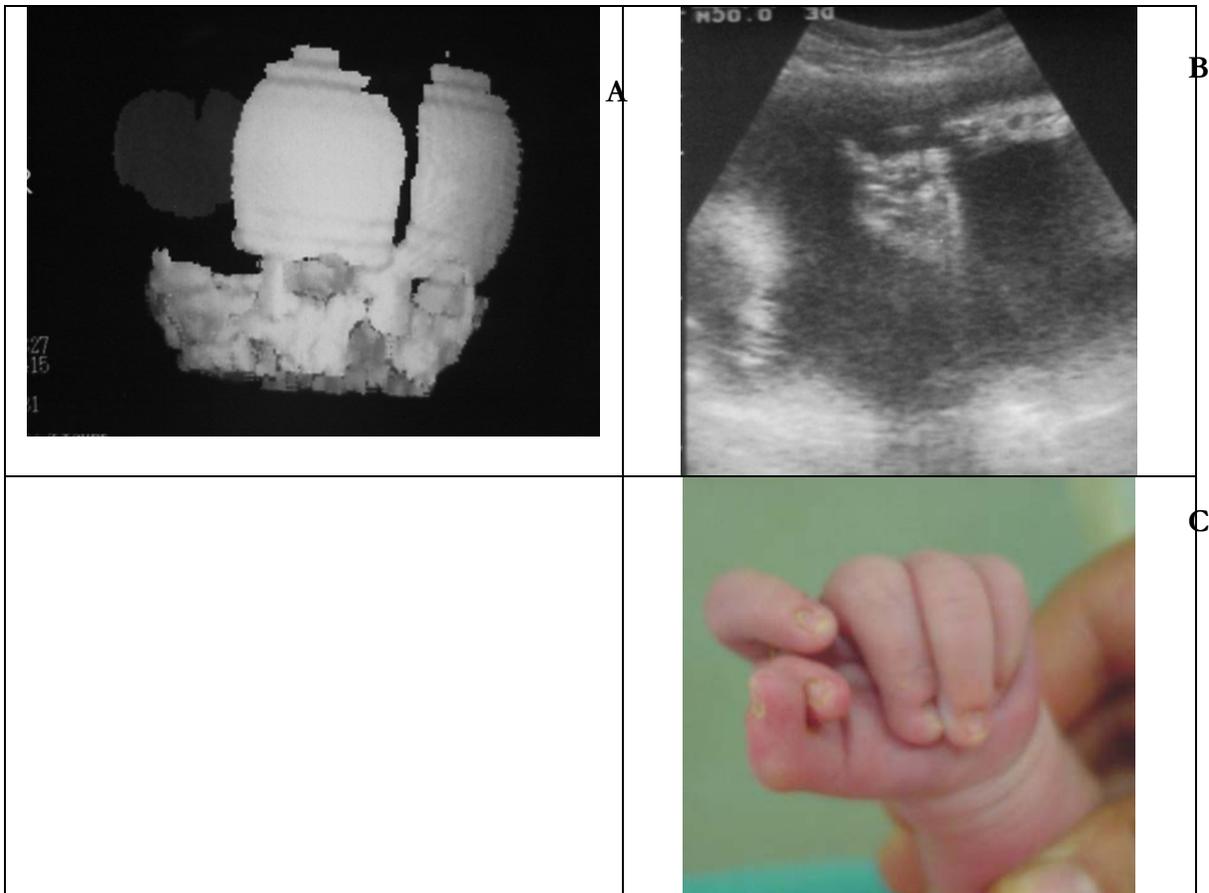
En la reconstrucción de TC tridimensional se encontró además considerable adelgazamiento de ambos parietales y ausencia de la escama del temporal ya que en este se agregó hidrocefalia



Caso1. Ultrasonido prenatal que demuestra una cavidad monoventricular y defecto del paladar anterior.

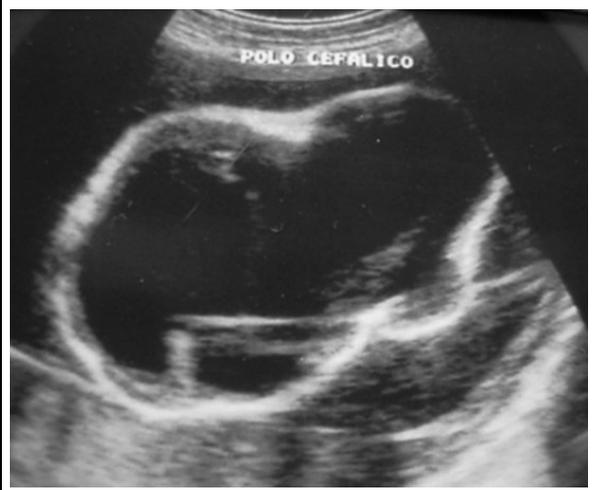


Caso 1. Foto clínica prenatal y tomografía computada que demuestra cavidad monoventricular y fusión de lóbulos frontales con ausencia de la hoz cerebral. El aspecto clínico es claro a pesar del material para sujetar la sonda nasogástrica.



Caso 1. A. Se demuestra en la reconstrucción tridimensional la ausencia de la escama del temporal y B. El ultrasonido prenatal demostró polidactilia y que se corroboró clínicamente.

Caso 3. Feto que en ultrasonido de 30 semanas de gestación se demostró hidranencefalia y encefalocele (o mas bien hidrocefalocele) con asociación a nariz única. Este hallazgo se corroboró al nacimiento y se encontró además múltiples anomalías asociadas como meningocele lumbar, hipertelorismo, aplanamiento frontal y descenso del pabellón auricular.



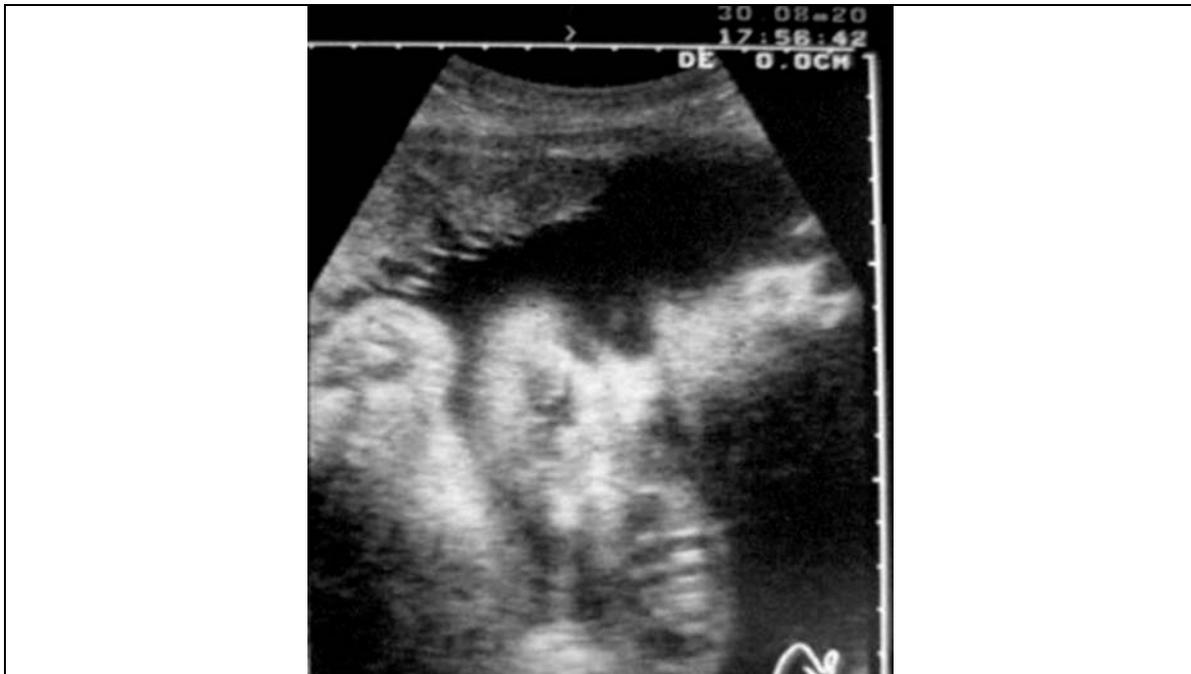
Caso 3. A. Se demuestra nariz única y en B. Se observa hidranecefalia y encefalocele ambas imágenes en ultrasonido prenatal. C. y D, las fotos clínicas demuestran los hallazgos. (la foto pequeña muestra el encefalocele). Flecha: meningocele.

Caso 4. Feto en quien se demostró en ultrasonido prenatal de 28 semanas de gestación probosis en asociación con holoprosencefalia.



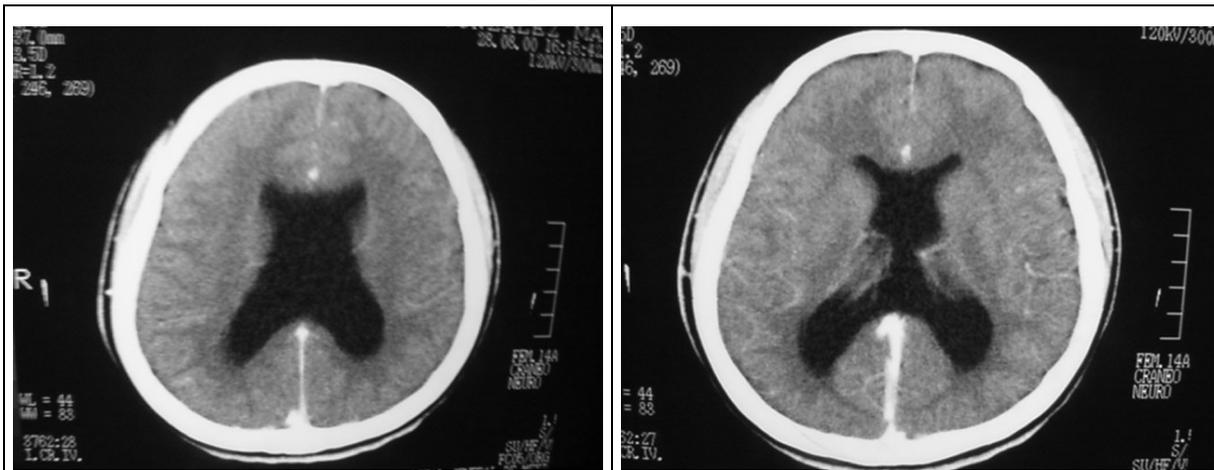
Caso 4. Las imágenes de ultrasonido que demuestran A. Holoprosencefalia y B. Probosis.

Caso 5. Dentro del grupo de las anomalías faciales aisladas se demostró este feto de 29 semanas de gestación con labio hendido (tipo IV, con premaxila prominente).



Caso 5. Ultrasonido prenatal donde se demuestra hendidura facial aislada. Tipo IV.

Caso 6. Dentro del grupo de anomalías cerebrales aisladas se demostró paciente con síndrome de DeMorsier el cual fue demostrado en forma únicamente postnatal; este paciente presentaba algunas alteraciones de la visión que hacían sospechar hipoplasia del nervio óptico, sin embargo esta hipoplasia según algunos autores no es requisito indispensable para considerarse como síndrome de DeMorsier.



Caso 6. Se demuestra en imágenes de TC, ausencia del septum pellucidum, característico en el síndrome de Morsier.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pruzansky S. Clinical investigation of the experiments in nature. ASHA Reports 1973;8: Orofacial anomalies: Clinical and research implications.
2. Bronshtein M, Blumenfeld I, Kohn J, Blumenfeld Z Detection of cleft lip by early second trimestre transvaginal sonography. *Obstet Gynecol*, 1994;84:73-76.
3. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Warren WB. Transvaginal ultrasonographic detection of the central nervous system in the first and early second trimesters. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:497-503.
4. Barkovkch AJ. *Paediatric Neuroimaging*. New York: Raven Press; 1990.
5. En la Web: University of North Carolina Development of the CNS - http://www.med.unc.edu/embryo_images/unit-welcome/welcome_htms/contents.htm
6. Larsen WJ. *Human embryology*. London: Churchill Livingstone; 1993.
7. Banacerraf BR, Frigoletto FD. Soft tissue nuchal fold in the second trimester fetus: standars for normal measurments compared with those in down síndrome. *Am j Obstet Gynecol* 1987; 157;157:1146-1149.
8. Plawner LL, et al. (2002) Neuroanatomy of Holoprosencephaly as Predictor of Function: Beyond the Face Predicting the Brain. *Neurology*, 59:1058-1066.
9. En la Web: <http://www.icondata.com/health/pedbase/files/holopros.htm>
10. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Holoprosencephaly: Epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *American Journal of Medical Genetics* 1996;64:465-472.
11. Chervenak FA, Isaacson G, Mahoney MJ, et al. The obstetric significance of holoprosencehaly. *Obstet Gynecol* 1984;63:115-121.
12. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Jan;19(1):24-38
13. *Fetal Diagn Ther* 2001 Jul-Aug;16(4):196-9
14. Roach E, DeMeyer WE, Palmer K, et al. Holoprosencephaly: birth data, genetic and demographic analysis of 30 families. *Birth Defects* 1975;11:294-313.
15. Nyberg DA. *Radiology* 1995 Jun; 195(3):677-84. Fetal cleft lip with and without palate: US classification and correlation with outcome.
16. DeMeyer WE, Zeman W. Familial alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, encephalographic and nosologic considerations. *Neurology* 1963;13:913-918.
17. Elias DL, Kawamoto HK Jr, Wilson LF. Holoprosencephaly and midline facial anomalies: redefining classification and management. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:951-958.
18. DeMyer W. Clasificación de cerebral malformations. *Birth Defects* 1971;7(1)78-93
19. McGahan J. Sonography of facial features of alobar and semilobar holoprosencephaly.
20. *J Ultrasound Med* 14:631-633, 1995. First trimester diagnosis of cyclopia and holoprosencephaly
21. Noronha L, Coral R., Medeiros F, Holoprosencefalia, Análise do seu espectro morfológico em doze casos de autopsia *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(4):913-919.
22. *Radiology* 1996 Oct;201(1):113-8 , Evaluation of fetal midface anatomy related to facial clefts: use of US.
23. *Radiology* 1984 Nov;153(2):495-7 The fetal face: ultrasound examination.
24. *Radiology* 1995 Jun;195(3):677-84 Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome.

25. Am J Med Genet 1989 Apr;32(4):443-51 Microscopic study of holoprosencephalic facial anomalies in trisomy 13 fetuses.
26. Prenat Diagn 1997 Jan;17(1):51-8 Prenatal diagnosis of facial malformations.
27. Ultrasound Obstet Gynecol 1995 Nov;6(5):327-9 Prevalence of fetal facial cleft at different stages of pregnancy.
28. Cleft Palate Craniofac J 1998 Jan;35(1):40-5 Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations.
29. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. J Laryngol Otol 1984 Mar;98(3):311-5