



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA  
HOLOPROSENFALIA EN UNA MUESTRA DE RECIEN  
NACIDOS DE LA POBLACIÓN MEXICANA”

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO  
DE ESPECIALISTA EN:

**GENÉTICA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. RAMÓN TADEO CERÓN TORRES

TUTOR DE TESIS:

DRA. JAZMIN ARTEAGA VAZQUEZ

CO-TUTOR DE TESIS:

DR. OSVALDO MUTICHINICK BARINGOLTZ



MÉXICO D.F. Marzo 2011



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.

---

**DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA, INSTITUTO  
NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

---

**DRA. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ**  
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS  
PROFESORA ADJUNTA DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN GENÉTICA MÉDICA, INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi madre, hermanas y sobrinos por creer siempre en mí; saben que les quiero.*

*A mi tutor en el área académica y científica, gracias Dr. Mutchinick por su paciencia y llamadas de atención y por la oportunidad de formarme como genetista en este gran Instituto, mi gran sueño se cumple pero no termina; tenga la seguridad de que siempre actuaré con el mejor juicio posible.*

*A Jazmín, por todo el empeño en que aprendiera, por los buenos y malos momentos y por invertir tanto tiempo en este trabajo.*

*A Leonora, por toda la ayuda con el RYVEMCE para realizar mi tesis, adelanté mucho con tu ayuda.*

*A todos mis compañeros y amigos de residencia de genética, por todo lo compartido académico y extra académico.*

*A mis amigos de residencia no genetistas.*

*¡Un verdadero gusto haberlos conocido!*

*Tadeo*

**“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA HOLOPROSENCEFALIA EN UNA MUESTRA  
DE RECIEN NACIDOS DE LA POBLACIÓN MEXICANA”**

## **INDICE.**

<b>Antecedentes.....</b>	<b>Página 6</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>Página 29</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>Página 29</b>
<b>Material y método.....</b>	<b>Página 30</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>Página 33</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>Página 39</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>Página 44</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>Página 45</b>

## **ANTECEDENTES**

El desarrollo craneofacial es un proceso complejo y altamente susceptible a presentar alteraciones. Una de las malformaciones congénitas de mayor gravedad es la holoprosencefalia (HPE), que es resultado de una falla temprana en el desarrollo del cráneo, en la cual los hemisferios cerebrales están separados de forma incompleta. Este defecto se asocia, en consecuencia, con anomalías craneofaciales variables de la línea media y es considerado el defecto de sistema nervioso central más frecuente en humanos (1).

La HPE ocurre cuando el prosencéfalo falla al dividirse sagitalmente en hemisferios, transversalmente en telencéfalo y diencefalo, y/o horizontalmente en bulbos óptico y olfatorio. Como es de esperar, existen variaciones considerables en la magnitud del defecto cerebral así como de las anomalías faciales acompañantes por lo que el fenotipo es muy variable aún entre pacientes con HPE que presentan una misma mutación. En la génesis del defecto se han involucrado causas ambientales, genéticas, multifactoriales y desconocidas. El complemento cromosómico de los pacientes con HPE no es fácil de determinar debido a su alta tasa de mortalidad perinatal (2).

### **Epidemiología**

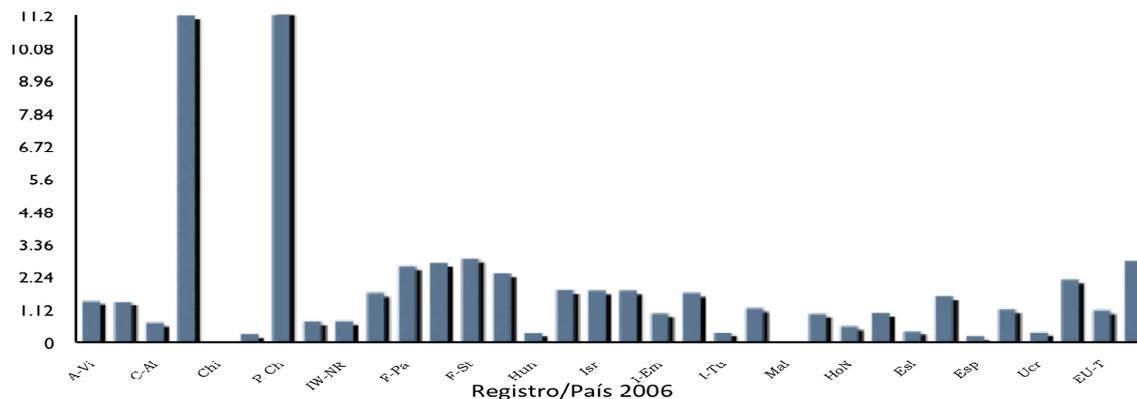
La prevalencia al nacimiento de HPE va de 1:10,000 a 1:16,000, aunque es más frecuente en etapas tempranas del embarazo, con un estimado de 1:250 concepciones, lo que sugiere una alta tasa de aborto de los productos con HPE. La HPE se considera el defecto de SNC más frecuente en humanos. Si bien la HPE es una malformación rara en los nacidos vivos, es mucho más frecuente en la etapa embrionaria temprana, lo que sugiere que la mayoría de los embriones son incompatibles con la vida intrauterina y son abortados de manera espontánea (3).

Aunque puede existir variación en la prevalencia de esta malformación relacionada con la etnia, los datos actuales no son convincentes. Las diferencias en las prevalencias están dadas, en parte, porque algunos estudios incluyeron nacidos vivos y nacidos muertos y otros, proporciones variables de embarazos interrumpidos. En la mayoría de los estudios epidemiológicos, la selección de los casos se basó en rasgos craneofaciales característicos de la HPE y una proporción no bien definida en tomografías cerebrales o autopsias (2).

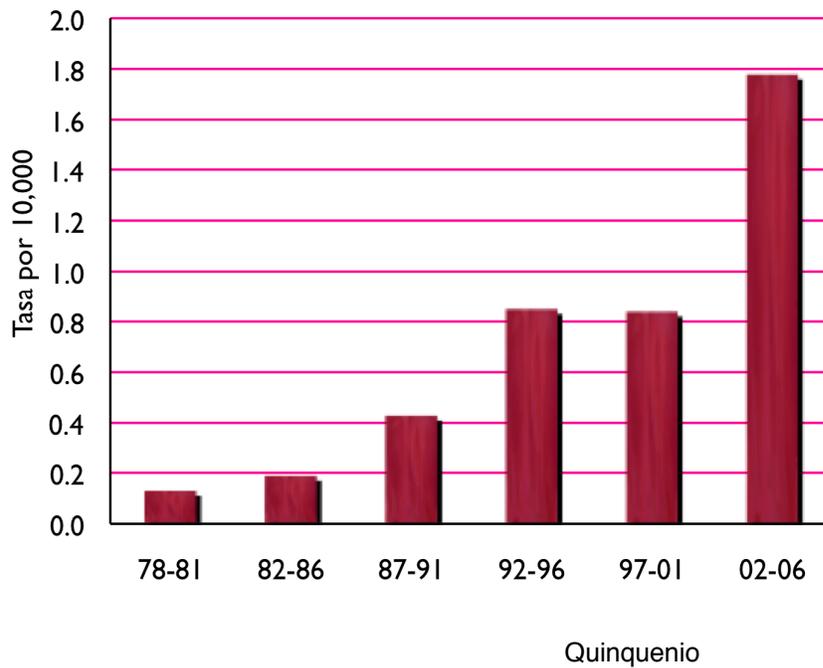
La clasificación de HPE propuesta por DeMyer et al, en 1964 es la más ampliamente utilizada e incluye las formas alobar, semilobar y lobar, dependiendo del grado de falta de separación de la línea media del telencéfalo (3). En una revisión de la literatura se reportó la forma alobar como la forma más frecuente de HPE, con proporciones de 40-75% (2). Diversos estudios reportaron que la etmocefalia es la forma más rara de HPE y entre el 10-39% de los casos no hubo clara correlación cara-cerebro (2). En países sudamericanos la HPE fue más común en mujeres (5), en cambio, para Mastroiacovo et al (6) y Rasmussen et al (7), las mujeres fueron menos predominantes. Rasmussen sugirió como posible explicación que los varones tienen mayor probabilidad de perderse por aborto espontáneo, basada en estudios de HPE en embriones (8) y en estudios de fetos con HPE, donde se observó una razón de sexos equitativa o incluso un exceso de varones. (2)

Las siguientes son gráficas de las prevalencias de HPE en los diferentes países que colaboran en el International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), basadas en los datos del reporte del 2008, que contiene datos hasta el 2006 (Gráfica 1). Para el caso de México se muestran (Gráfica 2) las prevalencias reportadas por el Registro y Vigilancia de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE) (12) dentro del mismo órgano de vigilancia epidemiológica mencionado.

**Gráfica 1. Prevalencia de Holoprosencefalia x 10,000. Recién nacidos vivos + recién nacidos muertos**



**Grafica 2. Prevalencia de holoprosencefalia x 10,000. México-RYVEMCE, nacidos vivos + nacidos muertos**



Se han reconocido formas más leves de HPE consistentes con anomalías cerebrales como la agenesia del cuerpo calloso y ausencia de bulbos olfatorios. Por otro lado, las alteraciones faciales asociadas con HPE también presentan un espectro clínico variable: ciclopiya, etmocefalia, cebocefalia, agenesia premaxilar con labio hendido medial. En algunos casos una facies “normal” puede estar asociada a HPE (microformas) (4).

### **Defectos Extrafaciales Asociados**

La asociación significativa de HPE con otros defectos podría sugerir síndromes no reconocidos entre los casos de recién nacidos multimalformados. A continuación (Tabla 1) se muestran otras malformaciones asociadas a HPE, de acuerdo a diferentes estudios (4).

**Tabla 1. Defectos asociados a HPE**

ESTUDIO	DEFECTO
<p><b>Matsunaga y Shiota, 1977.</b> (150 productos de aborto inducido)</p>	<p>Labio hendido 6.2%</p> <p>Anomalías de Arcos branquiales 8.8%</p> <p>Polidactilia 16.8%</p> <p>Defectos de SNC no relacionados 14.2%</p> <p>Anormalidades de miembros 5.3%</p>
<p><b>Källén et al., 1992.</b> (103 casos, RNV y RNM)</p>	<p>Polidactilia postaxial 14.6%</p>
<p><b>Mastroiacovo et al., 1992.</b> (106 casos, 31 con malformaciones asociadas, RNV y RNM)</p>	<p>Asociación significativa solo con defectos de pabellones auriculares severos.</p> <p>Polidactilia 12.9%, y reducción de miembros 9.7%, no difirieron de lo esperado por azar.</p>
<p><b>Rasmussen, 1996.</b> (22 casos)</p>	<p>Anormalidad esquelética o de miembro 64%</p> <p>Defecto cardíaco 50%</p> <p>Anormalidad de aparato genital 45%</p> <p>Anormalidades de aparato GI 32%</p> <p>Anormalidades de tracto urinario 27%</p> <p>Polidactilia 41%</p>

**Orioli y Castilla, 2007.**

(179 casos, RNV y RNM)

Confirmó hallazgos de Mastroiacovo

Anormalidades genitales 24%

Polidactilia postaxial 8%

Defectos vertebrales 5%

Reducción de miembro 4%

Transposición de los grandes vasos 4%

**Ong et al., 2007.**

(111 casos, nacidos vivos, nacidos muertos, abortos y pérdidas fetales tardías)

Defectos de miembros / esqueléticos 28%

Anormalidades urogenitales 22%

Defectos cardiovasculares 21%

(85% de los casos no eran aislados)

---

## Embriología

La génesis de HPE se ha estudiado en varias especies de mamíferos, pero las investigaciones en ratones han sido particularmente informativas tanto para la búsqueda de etiologías genética como ambiental. En ratones el periodo crítico para la inducción de HPE es entre los días de gestación (DG) 7-8.5, que corresponde a las etapas de gastrulación y neurulación. Esto corresponde en la embriología humana de

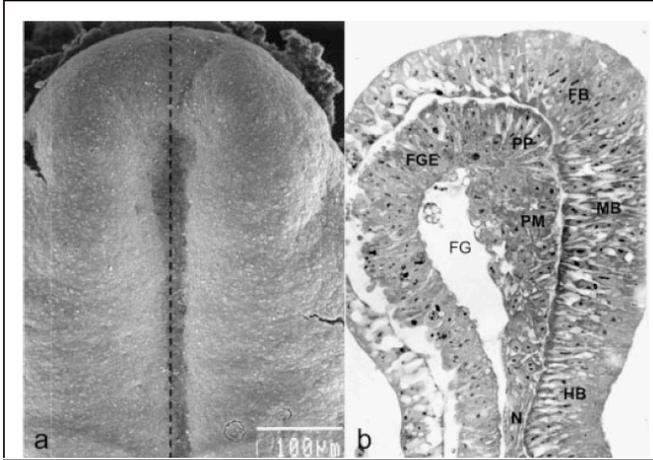


Figura 1. Microfotografía electrónica (a, vista dorsal) y sección histológica (b) ilustran la morfología craneal de embriones de pollo etapa 7 y 8, respectivamente. La línea punteada en (a) muestra la localización de la sección sagital en (b). Subyacente al prosencéfalo en desarrollo (FB) y cerebro medio (MB) están las células columnares que comprenden la placa precordal (PP) que se continúa con el endodermo del intestino anterior y las células del mesodermo precordal (PM), respectivamente. Caudal a éste último está la notocorda (N), que está por debajo del rombencéfalo (HB). (FGE)

la mitad de la 3a semana al inicio de la 4a semana. En estas etapas tempranas los humanos y ratones son notablemente similares y las extrapolaciones inter-especie en cuanto a mecanismos moleculares y celulares parecen bien fundados. Está bien reconocido que la población celular que se afecta inicialmente es la que yace normalmente rostral a la notocorda, es la población precordal e incluye a las células endodérmicas y mesodérmicas que están subyacentes al aspecto más rostral de la placa neural del futuro cerebro anterior. La placa precordal (PP) se define como una placa celular temporal que está situada rostral a la notocorda en la etapa Carnegie (EC) 7 y 8 en el humano (16-18 DG) y viene a formar la parte rostral de la placa

neural en la EC 9 (20-21 DG). Generalmente se describe que las células de la PP surgen del epiblasto como endodérmicas; en contraste con la notocorda que se le considera mesodérmica (10).

En cuanto al desarrollo de las células de la notocorda y precordales, se ha visto que en la superficie ventral en embriones de 7 DG (16-17 días en humanos aproximadamente) es posible identificar la línea media anterior por la presencia de un pequeño cúmulo de células mono-ciliadas, al avanzar el desarrollo, una mayor cantidad de dichas células presente cerca del apex del embrión, constituyen la placa notocordal. Para el DG 7.5 en ratones (DG 19-20 en humanos) la PP es identificable como un círculo de células mono-ciliadas que están subyacentes a la porción más rostral de la placa neural anterior. Debe hacerse notar que la PP puede ser identificada morfológicamente antes del momento del desarrollo en que la hibridación in situ indica expresión del gen *Shh*. En esta etapa del desarrollo (7.5 DG), la placa neural comprende casi toda la mitad anterior del embrión, con el futuro cerebro anterior (prosencéfalo) en el borde rostral. Algunos autores mencionan que adicionalmente la PP es una fuente de mesénquima craneal. (10)

Entre el fin del día 7 y la mitad del 8 en el ratón (DG 20-22 humanos), se forman los primeros 7 pares de somitas y los surcos ópticos que se desarrollan entre la porción diencefálica del cerebro anterior se hacen claramente distinguibles. En la parte final de esta etapa la PP está subyacente al piso diencefálico medio, con los surcos ópticos en posición más lateral. En este momento la porción telencefálica del prosencéfalo (la parte por la cual los hemisferios se originan) es muy pequeña. (10)

Al momento en que los embriones de ratón tienen 8 pares de somitas (DG 8.5), los estudios de hibridación in situ muestran que se inicia la expresión de Shh en el neuroepitelio, primero en la línea media ventral a nivel del mesencéfalo, esparciéndose a la porción diencefálica del prosencéfalo y caudalmente al rombencéfalo, de modo que en el momento en que 15 pares de somitas están presentes la expresión es continua en la línea media ventral: desde el límite rostral del diencefalo hasta la presunta médula espinal.(10)

En DG 9-9.5 de ratón (DG 24-26 humano) los pliegues neurales se fusionan, el punto de cierre rostral está ubicado en la unión de las porciones telencefálica y diencefálica del prosencéfalo. En el momento que los embriones de ratón llegan a los 9.5 DG (DG 26 humano), hay 21-29 pares de somitas, la membrana orofaríngea ha desaparecido y ya no separa las cavidades oral y del intestino anterior, y la PP no pudo ser identificada. (4)

### **Embriología Patológica -Modelo Ratón-**

Adelman (1934) reportó ciclopia causada por remoción mecánica del mesodermo precordial en anfibios; Holtfreter (1955) mostró que lo mismo puede suceder por interferencia de la gastrulación (formación de mesodermo y endodermo) mediada por teratógenos. La variedad de teratógenos que causan HPE parecen afectar directa o indirectamente la señal hedgehog, ya sea por afección de la propia señal o de las células que la recibirían. (3, 10)

### **Embriones Humanos**

El sistema nervioso central (SNC) aparece en el principio de la 3a semana, como una placa engrosada de ectodermo, la placa neural, en la región dorsal media enfrente del nodo primitivo, sus bordes laterales se elevan para formar los pliegues neurales, los cuales se acercan en la línea media y se fusionan formando el tubo neural, los extremos abiertos del tubo neural forman los neuroporos craneal y caudal, el cierre del neuroporo craneal ocurre en la etapa de 18-20 somitas (DG 25) y el caudal 2 días después. (10)

El extremo cefálico de tubo neural tiene 3 dilataciones que son las vesículas cerebrales primarias: a) el prosencéfalo o cerebro anterior; b) el mesencéfalo o cerebro medio; y c) rombencéfalo o cerebro posterior. Cuando el embrión tiene 5 semanas, el prosencéfalo consta de 2 partes: 1) el telencéfalo formado por los hemisferios cerebrales primitivos, y 2) el diencefalo, caracterizado por la extensión de las vesículas ópticas, que formarán las copas y tallos ópticos. (10)

El diencefalo: se desarrolla de la porción media del prosencéfalo; su placa superior es una capa de células endodermias cubiertas por mesénquima vascular y juntas dan lugar a los plexos coroides del 3er ventrículo; la parte más caudal de la placa superior forma el cuerpo pineal. Las placas alares forman las paredes laterales del diencefalo; el surco hipotalámico divide la placa en partes dorsal y ventral, que darán origen a el tálamo e hipotálamo respectivamente. La hipófisis se desarrolla a partir de: 1) la bolsa de Rathke (estomodeo) y 2) el infundíbulo (extensión del diencefalo), que formarán la hipófisis anterior y posterior respectivamente. (10)

El telencéfalo: es la vesícula cerebral más rostral, constituido por los hemisferios cerebrales y una porción media la lámina terminalis. Las cavidades de los hemisferios son los ventrículos laterales. Los hemisferios cerebrales aparecen al inicio de la 5a semana, como evaginaciones de la pared lateral del prosencéfalo; a la mitad del 2o mes, la parte basal de los hemisferios sobresale al lumen del ventrículo lateral, esta región se conocerá como el cuerpo estriado. Los hemisferios se expanden hasta cubrir los aspectos laterales del diencéfalo, mesencéfalo y la porción cefálica del metencéfalo. El cuerpo estriado se divide en el núcleo caudado (dorsomedial) y el núcleo lentiforme (ventrolateral). El crecimiento continuo de los hemisferios en direcciones anterior, dorsal e inferior forma los lóbulos frontal, temporal y occipital respectivamente. La diferenciación del sistema olfatorio depende de las interacciones epitelio-mesénquima, esto ocurre entre las células de la cresta neural y ectodermo de la prominencia frontonasal para formar las placodas olfatorias y entre las células de la cresta neural y el piso del telencéfalo para formar los bulbos olfatorios; al crecer el cerebro los bulbos y tractos olfatorios de las neuronas secundarias se alargan y constituyen el nervio olfatorio. (10)

En el adulto hay paquetes de fibras -las comisuras-, las cuales cruzan la línea media, y conectan los hemisferios; las primeras en aparecer forman la comisura anterior que conecta el bulbo olfatorio y las áreas cerebrales relacionadas de ambos hemisferios, la segunda es la comisura del hipocampo; la comisura más importante es el cuerpo caloso, aparece alrededor de las semana 10 y conecta las áreas no olfatorias de las cortezas cerebrales derecha e izquierda. Además aparecen otras 3: la comisura posterior, la comisura habenular y el quiasma óptico que aparece en la pared rostral del diencéfalo (10).

El análisis de 221 embriones reveló que los hallazgos craneofaciales son variables y que la facies no necesariamente corresponde al fenotipo postnatal. Además los fenotipos cerebral y facial de los embriones, no fueron idénticos al comparar las etapas tempranas y etapas posteriores del desarrollo. La facies de HPE en la EC 18 (6 semanas post-fertilización) o posterior podría ser clasificada y corresponder al fenotipo posnatal: ciclopía/sinoftalmia, etmocefalia, cebocefalia y agenesia premaxilar con labio hendido medial. (4)

Dos casos con ciclopia completa se encontraron entre 11 embriones con HPE en EC 18-21, tenían ojo único medial con un solo cristalino, el ventrículo óptico se continuaba con el 3er ventrículo y su telencefalo tenía un ventrículo único, no se podía reconocer el primordio de la pituitaria, el primordio del piso del cerebro no estaba bien definido. Otros 3 embriones en EC 19-20 tenían ojos parcialmente fusionados en una fisura única (sinoftalmia), había dos cristalinios separados, las copas ópticas se continuaban una con otra, los ojos estaban conectados con el diencéfalo por un tallo óptico único, el cerebro era pequeño y la hendidura de la línea media no era visible, el primordio de la pituitaria era hipoplásico. Había casos más leves con ojos cercanos, que parecían ser las formas precursoras de etmocefalia y cebocefalia, tenían dos ojos independientes con hipotelorismo severo y proboscis con o sin nariz única arriba de los ojos, la pituitaria presente pero hipoplásica y las estructuras de la línea media del telencéfalo estaban poco formadas. Embriones con HPE en etapas más tempranas (EC 13-17, 4-5 semanas post-fertilización), mostraban fenotipos craneofaciales no necesariamente parecidos con los observados en embriones en etapas posteriores, por lo tanto no se les podía aplicar la clasificación clínica. Tenían características en común, ojos cercanos, estructuras medio-faciales hipoplásicas, frente estrecha protruyente y proboscis, la prominencia prosencefálica era anormalmente pequeña, el surco

medio del telencéfalo no era distinguible claramente, las placodas nasales no eran identificables; el fenotipo facial era difícil de clasificar probablemente porque el desarrollo aún estaba en proceso. En algunos embriones el mesénquima del proceso frontonasal era escaso; ya se había mencionado la importancia de la cresta neural mesencefálica, placa precordial, nodo primitivo y arcos faríngeos como fuentes del mesénquima cefálico para la formación de las estructuras craneofaciales. (4)

Se hizo reconstrucción tridimensional del cerebro embrionario y se encontró que el telencéfalo y diencefalo estaban más gravemente retrasados en su desarrollo que las partes más caudales del cerebro (mesencéfalo, rombencéfalo), esto apoya la teoría de un gradiente anterior a posterior. Usualmente se le ha descrito como un defecto del desarrollo causado por ausencia de división del prosencéfalo. Otros estudios mostraron que la alteración de la PP puede provocar HPE y sugiere el papel inductor de la PP en la diferenciación de la parte rostral del tubo neural. (4)

Se sugiere que el desarrollo de ciclopia, tendría que tomar lugar antes de los movimientos laterales de los primordios ópticos, quizá EC 8 en humanos y que la EC 8-9 sería el periodo crítico para sinoftalmia en humanos. (4)

Dos causas conocidas de HPE en humanos, exposición a alcohol y diabetes materna, están asociadas con altos niveles de especies reactivas de oxígeno, que están posiblemente involucradas en HPE; se confirmó al tratar ratonas expuestas a etanol con antioxidantes y se previno parcialmente la inducción de apoptosis del mesénquima precordial y HPE. (4)

## **DEFINICIÓN**

La siguiente es la definición aceptada internacionalmente, descrita por DeMyer y Zeman, 1963; Cohen, 1989) (2, 11) :

“Defecto anatómico del cerebro que ocurre cuando el prosencéfalo falla para dividirse sagitalmente en hemisferios cerebrales, transversalmente en telencéfalo y diencefalo y/o horizontalmente en bulbos olfatorio y óptico”.

Otra definición es la adoptada por el sistema de monitoreo de la ICBDSR:

“Malformación congénita del cerebro, caracterizada por varios grados de lobulación incompleta de los hemisferios cerebrales. El tracto del nervio olfatorio puede estar ausente. Incluye a la ciclopia, etmocefalia, cebocefalia y agenesia premaxilar” (12).

En general las dos definiciones hablan de una malformación en la que la porción anterior del cerebro no se divide adecuadamente. A continuación definiremos las malformaciones que se consideran parte del espectro de HPE, lo cual se simplifica en la Tabla 2 a continuación (13):

**Tabla 2. Tipos de Holoprosencefalia**

<b>Alobar</b>	<b>Semilobar</b>	<b>Lobar</b>	<b>VIHM</b>	<b>Microforma</b>
Ausencia completa o casi completa de la separación interhemisférica.	No hay separación interhemisférica anterior, pero hay algo de separación posterior.	No hay separación de la neocorteza frontal más rostral/ventral.	Falla en separación de lóbulos frontales posteriores y parietales.	Sin fusión interhemisférica; puede tener otros defectos sutiles de línea media.
Ventrículo único en línea media.	Ausencia de cuernos frontales de ventrículos laterales, septo pelúcido, y cuerpo calloso anterior.	Ausencia de cuerpo calloso en la región afectada.	Separación incompleta frecuente de tálamo y núcleo caudado.	Presencia de anomalías craneofaciales leves
Ausencia de fisura interhemisférica, hoz del cerebro, bulbos olfatorios y cuerpo calloso.	Bulbos olfatorios ausentes o hipoplásicos.	Hoz del cerebro, bulbos olfatorios y fisura interhemisférica hipoplásicos; usualmente tiene arteria ácigos cerebral anterior.	Ausencia del tronco del cuerpo calloso.	- microcefalia, incisivo central unico, hipotelorismo, etc -
No hay separación del núcleo gris.	Separación incompleta del núcleo gris.		Heterotopia de materia gris o displasia cortical.	
	Puede tener quiste dorsal.		Arteria ácigos cerebral anterior.	

VIHM= Variante Interhemisférica Media

### **Anatomía Patológica**

La primera descripción neuropatológica de HPE la hizo Kundrat en 1882, reconoció la aplasia de los bulbos y tractos olfatorios como el denominador común de este grupo de malformaciones y lo llamó arrinencefalia. Posteriormente DeMyers et al (1963, 1964) publicaron una serie de casos y dieron el nombre de "holoprosencefalia" a la malformación. Cohen 1989, definió HPE como un defecto del campo de desarrollo. Con la identificación de la variante llamada sintelencefalia (variante interhemisférica media, VIHM), se ha redefinido a la HPE como un continuo de malformaciones del cerebro anterior sin una distinción clara entre las diferentes subcategorías. La VIHM, es un subtipo de HPE en la cual las áreas posterior, frontal y parietal están fusionadas, mientras que los lóbulos frontal y occipital están

separados. La fisura interhemisférica y la hoz del cerebro son normales o hipoplásicas, la fisura de Silvio es continua o casi continua a través de la línea media (14).

### Lesiones de SNC Asociadas

Prácticamente cualquier estructura del SNC puede estar afectada. Los defectos del tubo neural son los más frecuentemente asociados, comprendiendo exencefalia, meningoencefalocele, mielomeningocele y mielocelo. Se ha reportado la asociación HPE-malformación de Dandy-Walker. También se ha descrito HPE en asociación con rombencefalosinapsis, que puede llamarse “holoencefalia”, neologismo usado para describir la asociación entre HPE y anomalías infratentoriales de la línea media caracterizadas por hipoplasia cerebelar con aplasia del vermis y fusión de los hemisferios cerebelares y núcleo dentado subyacente. Hay dificultades diagnósticas en los extremos más leves del espectro, que incluyen arrinencefalia, agenesia de CC, agenesia septal y displasia septo-óptica. Cuando la arrinencefalia es un hallazgo aislado puede representar la forma más leve de HPE. La formación defectuosa del CC se debe a varios mecanismos, en las formas aisladas parciales la porción posterior está ausente, mientras que las relacionadas con HPE, la parte posterior se forma en ausencia de formación callosa anterior (14).

**Tabla 3. Descripción de las variantes clásicas por anatomía patológica.**

Tipo de HPE	Anatomía Gruesa
ALOBAR	El cerebro es pequeño y consiste en una holoesférica sin fisura interhemisférica, seno sagital ni hoz del cerebro. En las caras superior y posterior, el telencefalo no está dividido y tiene forma de herradura y en su parte posterior el ventrículo único tiene un piso delgado de pia aracnoides, ésta membrana puede estar distendida por hidrocefalia. La fisura de Silvio no está formada, y no hay distinción entre los lóbulos cerebrales. Las caras frontal e inferior pueden ser lisas o con circunvoluciones de tamaño normal pero desordenadas. Los bulbos y tractos olfatorios están ausentes. Los nervios ópticos pueden estar normales, fusionados o ausentes. Hay un ventrículo único con forma de media luna sin estructuras en la línea media, se comunica con el acueducto por vía del quiste distendido en la parte superior del 3er ventrículo. El CC, la comisura anterior, el septo pelúcido, el cuerpo estriado y la glándula pineal no son visibles. Los cuerpos mamilares pueden estar fusionados. El tallo cerebral y cerebelo son normales.

Tipo de HPE	Anatomía Gruesa
SEMILOBAR	<p>Hay macrocefalia en caso de hidrocefalia asociada con quiste dorsal. La fisura interhemisférica y la hoz del cerebro están incompletas. Cuando la fisura interhemisférica es rudimentaria, su profundidad máxima es casi siempre occipital, formando una hendidura occipital corta en la holoesfera por lo que los lóbulos están en forma de “^” parcialmente separados atrás y fusionados frontalmente. El patrón de circunvoluciones es anormal. Los lóbulos frontales pueden estar subdesarrollados con cuernos temporales rudimentarios e hipocampo incompleto. La fisura de Silvio está en posición anterior anormal. El septo pelúcido está ausente pero el CC puede observarse incompleto en la región de los hemisferios separados. El núcleo profundo muestra varios grados de separación, pero el hipotálamo y tálamo permanecen unidos provocando un tercer ventrículo pequeño.</p>
LOBAR	<p>La fisura interhemisférica está en todo lo largo de la línea media. Los lóbulos cerebrales están completamente desarrollados, en particular los frontales. La corteza cruza la línea media a nivel de la fisura media. Los cuernos frontales de los ventrículos laterales están presentes pero displásicos. Los cuernos temporales y el 3er ventrículo están mejor definidos. El núcleo gris profundo está casi completamente formado, pero el núcleo caudado puede estar fusionado anteriormente. El tálamo está separado o puede permanecer unido por una masa más ancha que la comisura intertalámica normal. El CC puede estar: normal, incompleto o hipoplásico; el septo pelúcido nunca se ve. El hipocampo es normal o levemente afectado.</p>

### Patología del Ojo

En la forma más grave hay ciclopia. Los nervios ópticos y el quiasma son hipoplásicos y poco mielinizados. Los ojos pueden estar totalmente ausentes o pueden estar representados por un quiste medial en el borde anterior de la holoesfera que contiene tejido retiniano desorganizado que corresponde a un ojo abortivo. La ciclopia es la falla de la división primaria del ojo y ocurre en 2% de los casos de HPE. Las anomalías clásicas del ojo pueden ser sinoftalmia, globos oculares en aposición o microftalmia. La sinoftalmia es más frecuente y caracterizada por dos globos oculares parcialmente fusionados en la línea media, los párpados están más o menos fusionados; en una sola cavidad orbital y detrás de un párpado único, dos pequeños globos oculares pueden estar presentes (14).

## Neuroimagen en Holoprosencefalia

En la siguiente tabla (Tabla 4) se describen las alteraciones encontradas en HPE por tipo según la clasificación clásica y posteriormente aparecen imágenes de resonancia magnética de pacientes con HPE donde se detallan los hallazgos.

**Tabla 4. Características de varios tipos de HPE por neuroimagen**

	<b>Alobar</b>	<b>Semilobar</b>	<b>Lobar</b>	<b>VIHM</b>
No- Separación cortical	Difusa (holoesfera)	Frontal	Basal frontal	Posterior y parietal
Cuerpo Caloso	Ausente	Rostrum, rodilla y cuerpo ausentes.	Rostrum y rodilla ausentes. Cuerpo anterior variable.	Cuerpo ausente; rodilla variable.
Hoz del cerebro	Totalmente ausente	Presente posterior	Hipoplástica anterior y presente posterior	Ausente en las regiones posterior, frontal y parietal
Ventrículos	Monoventriculo comunicante con quiste dorsal	Cuernos anteriores ausentes, y posteriores presentes, 3er ventrículo pequeño	Cuernos anteriores rudimentarios, 3er ventrículo formado	Cuenos anteriores normales o hipoplásicos, 3er ventrículo formado
Quiste dorsal	Presente	Variable	Ausente	Presente 25%
Septo pelúcido	Ausente	Ausente	Ausente o displásico	Ausente
Tálamo	Fusionado	Fusión parcial	Totalmente separado	Fusionado en 25-30%
Ganglio basal	Fusionado puede formar masa única con tálamo	Fusión parcial	Grados variables de fusión	Separados
Hipotálamo	Siempre fusionado en algún grado	Fusionado en 98%	Fusionado en 83%	Separado

---

**Tabla 4. Características de varios tipos de HPE por neuroimagen**

---

Cisura de Silvio	Ausente frecuentemente	Desplazada anterior y medialmente con lóbulo frontal fusionado	Desplazada anterior y medialmente con lóbulos frontales pequeños	Anormalmente conectada a través de la línea media sobre el vértex
Displasia cortical y materia gris heterotopica	Presencia de circunvoluciones anchas difusas con pocos surcos	Ocasionalmente circunvoluciones anchas con pocos surcos	Heterotopias subcorticales en línea media en región frontal raras	Muy común
Vasculatura	Red de ramificaciones de las arterias cerebrales internas	Arteria ácidos cerebral anterior	Arteria ácidos cerebral anterior	Arteria ácidos cerebral anterior

---

Basado en Simon et al 2000, 2002; Plawner et al 2002

---

#### **Otras Estructuras Afectadas en HPE**

Núcleo Gris profundo. Las estructuras del núcleo gris y diencefalo están muy afectadas, casi todos los pacientes (99%) con HPE clásica tienen algún grado de no-separación hipotalámica; además se ven afectados el núcleo caudado en 96% y el tálamo en 67% (15).

Quiste Dorsal medio. Son más frecuentes en HPE alobar 92%, que en semilobar 28% o lobar 9%; su presencia se relaciona fuertemente con el grado de no-separación del tálamo; se asocia con hidrocefalia pero no siempre (15).

Anomalías de la Materia blanca. En cuanto a anomalías del cuerpo caloso, el grado de disgenesia se correlaciona con la fusión hemisférica, además hay retraso en la mielinización (15).

#### **Otras Anormalidades cerebrales**

En raras ocasiones se puede asociar a esquisencefalia, complejo Dandy-Walker, malformación de Chiari y encefalocele (15).

#### **Neuroimagen Fetal**

El ultrasonido prenatal ha sido usado para detectar anomalías de SNC y faciales de la HPE grave, desde el primer trimestre. La ausencia del "signo de la mariposa" -no se identifican las características de los plexos coroides en desarrollo- durante el primer trimestre es un indicador sensitivo de HPE. En las formas alobar y semilobar, el diagnóstico prenatal puede hacerse fácilmente por ultrasonido. La sensibilidad del ultrasonido para las formas más leves puede ser baja.

La RM fetal provee una mejor caracterización de las malformaciones, las técnicas modernas son ideales para la imagenología fetal; y se ha usado para identificar las formas clásicas y la variante interhemisférica.

La detección en la imagenología prenatal de malformaciones craneofaciales asociadas a HPE ayuda a su diagnóstico (15).

## **Etiología**

A pesar de que ha habido un avance considerable en el entendimiento de la HPE tanto a nivel genético como embriológico, también ha habido una apreciación cada vez mayor de su heterogeneidad etiológica y complejidad molecular (5). La etiología de la HPE es compleja, atribuyéndose a factores ambientales, aberraciones cromosómicas o mutaciones genéticas (16). Whiteford y cols. (1996), encontraron 36% de casos sin alteraciones cromosómicas asociadas. La asociación significativa de HPE con otros defectos podría sugerir síndromes no reconocidos entre los casos multimalformados. Bullen et al 2001, observaron anomalías congénitas extrafaciales en 70% de 33 casos euploides de HPE, la mayoría esqueléticas 60.6%. Olsen et al 1997 encontraron 51% de HPE no sindrómica con defectos congénitos múltiples (2).

## **Anormalidades Citogenéticas**

La prevalencia de anomalías en el cariotipo de nacidos vivos con HPE va de 24% a 45%. Los análisis de deleciones cromosómicas recurrentes en el cariotipo, llevaron a la identificación de 12 loci para HPE, luego varios genes se aislaron de éstas regiones por lo que los loci previamente identificados como HPE 2, 3, 4, 5, 7 y 9, ahora se nombran por sus genes correspondientes: *SIX3*, *SHH*, *TGIF*, *ZIC2*, *PTCH1* y *GLI2*, respectivamente. Además, hay 3 regiones recurrentes en las que no se han identificado genes específicos: HPE1 (21q22), HPE6 (2q37) y HPE8 (14q13), (Tabla 5) (16).

Los casos aislados demuestran que casi todos los cromosomas pueden estar implicados. Las 4 regiones principales son: *SHH* (7q36), *ZIC2* (13q32), *SIX3* (2p21) y *TGIF* (18p11.3), pero solo explican el 25% de los casos genéticos, incluso tomando en cuenta mutaciones y microdeleciones. Se han identificado genes adicionales como *DISP1*, *FOXH1*, *NODAL* y *TDGF1*. Se sabe que rearrreglos submicroscópicos en las regiones subteloméricas juegan un papel importante en la etiología de defectos congénitos. Dos de los genes implicados son subteloméricos (*TGIF* y *SHH*). Durante el rastreo subtelomérico se observó que las microdeleciones descritas previamente comprendían varias Mb desde el gen al telómero. La técnica MLPA ha probado ser buena para detectar nuevas aberraciones cromosómicas en HPE y confirmó que había arreglos microscópicos implicados. La técnica de Array-CGH permite el mapeo de alteraciones genómicas en el número de copias a niveles submicroscópicos y es una herramienta importante en HPE, con dicha técnica se encontraron imbalances cromosómicos no descritos en la base de datos CNV en 28 pacientes 25% (17 fetos, 11 niños; 111 analizados), de los cuales 19 fueron de novo (13 deleciones aisladas, 4 duplicaciones aisladas y 2 ganancias y pérdidas asociadas). Se encontraron deleciones en 21qter y 14q (previamente descritas), también deleciones intersticiales en 1p, 6q, 10p, 16p, 18q, 20p,

21q y Xp, y deleciones subteloméricas 19pter y 6qter. El tamaño de estos imbalances iba de 50kb a 17Mb sin una correlación obvia con la severidad del fenotipo (16).

**TABLA 5. Genes (loci) implicados en HPE**

Gen	Locus	Cromosoma	Función
-	HPE1	21q22.3	Desconocida
<i>SIX3</i>	HPE2	2p21	Desarrollo del prosencéfalo y ojo
<i>SHH</i>	HPE3	7q36	Patrón ventral del SNC
<i>TGIF</i>	HPE4	18p11.3	Represor transcripcional
<i>ZIC2</i>	HPE5	13q32	Formación del eje del cerebro y desarrollo dorsal del cerebro
-	HPE6	2q37.1-q37.3	Desconocida
<i>PTCH1</i>	HPE7	9q22.3	Receptor de ligandos de hedgehog
-	HPE8	14q13	Desconocida
<i>GLI2</i>	HPE9	2q14	Factor de transcripción que modula la vía hedgehog
-	HPE10	--	Desconocida
<i>DISP1</i>	-	1q24	Liberación de ligandos de hedgehog
<i>NODAL</i>	-	10q	Ligando TGF $\beta$ -like involucrado en establecimiento de línea media y lateralidad
<i>FOXH1</i>	-	8q24.3	Factor de transcripción para la vía NODAL

Aproximadamente 75% de los casos de HPE con cromosomas normales no tienen mutaciones identificadas. Por lo tanto, muchos factores adicionales relacionados a la patogénesis de HPE no están caracterizados e incluyen tanto agentes ambientales como factores genéticos adicionales. Por lo que la incidencia de HPE debe ser la suma de muchos loci individuales de riesgo. En general, es una mutación nueva o gen perdido/ganado, lo que crea el riesgo para HPE en una familia. Finalmente, la expresividad variable intrafamiliar de la mutación invoca factores de co-morbilidad adicionales que pueden contribuir en el fenotipo definitivo (16).

### Alteraciones Numéricas

Las anormalidades numéricas son particularmente comunes, se encuentran en 32% a 41% de los pacientes con HPE. Estas anormalidades tienden a provocar fetos no viables. Los casos con HPE que sobreviven tienen menos probabilidad de portar un imbalance genómico grande (17).

### Tipos de Imbalances Cromosómicos Numéricos

La trisomía 13 se encuentra en más de 75% de los casos de HPE debidos a todas las anomalías cromosómicas (incluyendo rearrreglos crípticos) y la triploidía en más de 20%, mientras que la trisomía 18 en 1-2% de los casos. La HPE también se ha reportado en pacientes con otras trisomías, incluida la trisomía 21 (17).

La HPE es una característica común de la trisomía 13, ha sido reportada en 17-39% de los pacientes. Cuando se hace examen patológico alrededor de 67% de los pacientes con trisomía 13 tiene signos de anomalías en el prosencéfalo concordantes con HPE. Cuando se consideraron de manera aislada, solo HPE, espina bífida y la agenesia del cuerpo caloso estuvieron significativamente asociadas con la trisomía 13, mientras que la anencefalia con trisomía 18 (17).

La mayoría de los casos de anomalías numéricas son eventos aislados. En total, se estima que el riesgo de recurrencia de HPE debido a anomalías citogenéticas es 1% (17).

### **Correlación Genotipo-Fenotipo**

La descripción de la correlación genotipo-fenotipo sigue en fases tempranas, pero es posible comenzar a distinguir entre grupos de pacientes con HPE debida a mutaciones en diferentes genes (Tabla 6) (18, 19). La HPE no cromosómica y no sindrómica se considera una condición autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad altamente variable. Hay una apariencia facial común en la mayoría de los pacientes con HPE (la excepción son los pacientes con mutaciones en *ZIC2* (18).

En el extremo más grave del espectro los pacientes pueden tener microcefalia severa y ciclopia o sinoftalmia debajo de una proboscis. Los menos afectados tienen microcefalia (aunque la hidrocefalia puede llevar a macrocefalia), hipotelorismo, hipoplasia medio facial con puente nasal plano, labio o paladar hendido e incisivo central maxilar único (ICMU). Los individuos diagnosticados con HPE "microforma", son identificados debido a un familiar gravemente afectado. Los que tienen mutaciones patogénicas en genes causantes de HPE pueden no tener afección cognitiva, ni todos los portadores de una mutación deletérea manifiestan clínicamente anomalías faciales o cognitivas detectables.

Además de la apariencia facial, se observa un patrón clínico característico en los pacientes con HPE no cromosómica y no sindrómica: lo más común es afección neurológica, que es universal en pacientes con anomalías cerebrales estructurales (ACE) del tipo HPE. El rango de afección es amplio. Las convulsiones son frecuentes en HPE y pueden pasar desapercibidas en pacientes con afección cognitiva grave. Es común la insuficiencia hipofisaria posterior manifestada inicialmente como diabetes insípida. Pueden manifestarse insuficiencia hipofisaria anterior u otros desordenes endocrinos, pero tienden a ser mucho menos frecuentes y están ligados a *GLI2* (18).

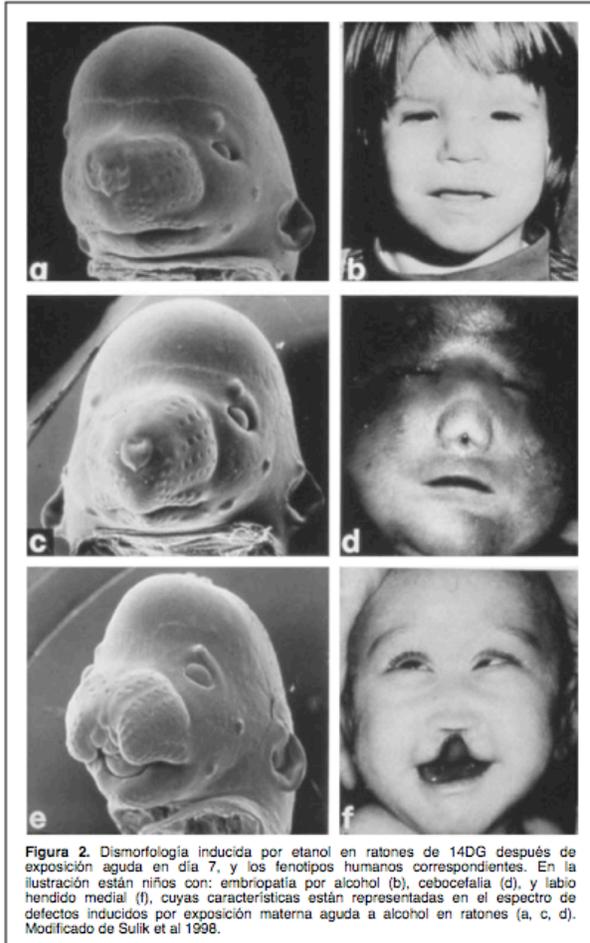
**Tabla 6. Correlación Gen-Fenotipo**

GEN	CORRELACIÓN
Sonic Hedgehog ( <i>SHH</i> )	En el 12% de los casos, del 10-30% de las mutaciones son de novo. Se estima que la presencia de ACE es ~45%, y la penetrancia de cualquier manifestación (incluida la microforma) es ~90%.
Proteína Dedo de Zinc del Cerebelo 2 ( <i>ZIC2</i> )	En 9% de los propósitos, con un porcentaje de mutación de novo de ~72%. No hay familias en las que la mutación se haya encontrado en más de 2 generaciones. No es infrecuente el mosaicismo germinal y debe ser considerado en el asesoramiento genético cuando una mutación encontrada en un propósito no aparece en las muestras de ADN de los padres. Tiende a producir HPE completa. Casi 90% de los pacientes tienen ACE.
Homólogo del Seno Ocular homeobox, de <i>Drosophila</i> 3 ( <i>SIX3</i> )	En más de 5% de los propósitos, con una tasa de mutación de novo de 14%. Se han descrito múltiples familias en las que muchos individuos con la mutación tienen HPE microforma. Es el único gen con representación estadísticamente significativa en mujeres. La presencia de ACE es ~65%. La forma alobar tiene más probabilidad de tener mutación en <i>SIX3</i> que la semilobar.
Factor de Crecimiento Transformante-Factor inducido Beta ( <i>TGIF</i> )	Solo en ~1-2% de los propósitos, además el papel de las mutaciones es menos entendida que las de otros genes.
Miembro de la familia Gli-Krüppel 2 ( <i>GLI2</i> )	Mutación del tipo de pérdida de función y relacionadas con la presencia del espectro de HPE microforma y disfunción hipofisiaria anterior, así como polidactilia.
Otros genes	Mutaciones en <i>PTCH1</i> no parecen provocar fenotipo diferente de la típica HPE. Las mutaciones en <i>NODAL</i> pueden provocar HPE, pero están más asociados con defectos cardíacos y de lateralidad. Mutaciones en <i>FOXH1</i> pueden provocar defectos cardíacos o HPE. Los pacientes con mutaciones en <i>DISP1</i> pueden tener un cerebro normal, pero características faciales vistas en HPE.

Se observó que las mutaciones en los genes *ZIC2* y *SIX3* son más probables de aparecer en pacientes con ACE que sin ACE. Las mutaciones en *ZIC2* son responsables de ~3% del total de casos con ACE y mutaciones en *SHH* son responsables de 48% de los casos sin ACE. Los resultados (18) sugieren que los pacientes con HPE alobar, semilobar o lobar tienen probablemente una mutación en *ZIC2* o *SIX3* y que los pacientes con microforma tienen mutaciones en *SHH* (18, 19).

## Holoprosencefalia Inducida por Teratógenos

La exposición de las ratonas a altas dosis de etanol en el día 7 de la gestación provoca el fenotipo de HPE. En embriones normales con 29 pares de somitas (9 DG), las placodas olfatorias y hoyuelos nasales son evidentes y bien espaciados sobre la prominencia frontonasal. En los embriones expuestos a etanol, en la misma etapa, las placodas olfatorias están muy cercanas y hay estrechamiento de la prominencia frontonasal. En el día 11, cuando los hoyuelos nasales deberían estar rodeados por las prominencias nasales laterales y mediales (progenitores de alas y punta nasal y segmento intermaxilar, respectivamente), los embriones afectados tienen prominencias nasales medias que son anormalmente pequeñas y próximas al punto de parecer una banda única de tejido medio entre las narinas, las cuales están muy cercanas. El defecto de la parte media del prosencéfalo acompaña al de la mitad superior de la cara y está evidenciado por la proximidad anormal (confluencia en casos severos) de las eminencias ganglionares (10).



Los ratones más severamente afectados pueden tener narina única, como cebocefalia en humanos, o con labio hendido medial asociado con ausencia del segmento intermaxilar. De especial atención resulta que con la exposición al teratógeno, aún en la misma camada, se obtuvo amplia variación en la gravedad del defecto, aunque esto es atribuible en parte a que hay variación significativa de las etapas del desarrollo intra-camada. La HPE parece ser específica de exposiciones a etanol que ocurren cuando la gastrulación apenas se ha iniciado, esta especificidad temporal es consistente para otras especies. Usando un marcador molecular para la PP, se demostró asentamiento caudal anormal de este tejido y se sugiere que el etanol detiene su migración. Así que la ausencia del tejido inductor del cerebro anterior se consideró la causa primaria de la HPE inducida por etanol, esto por anulación de la vía hedgehog; el mecanismo no se ha establecido claramente (10).

Otro teratógeno que causa HPE en el día 7 es el ácido retinoico, provoca un amplio espectro de severidad. Además de los defectos en la parte superior de la cara la mandíbula puede estar hipoplásica (igual con etanol), el maxilar parece estar mucho menos afectado y esto porque el mesénquima del maxilar deriva casi enteramente de la cresta neural, mientras que el mandibular es más bien mesodérmico. Las células de la cresta neural comienzan

a migrar a esas regiones en el día 8, mientras que el mesodermo mandibular se ha establecido en etapas tempranas de la gastrulación (día 7) (10).

El estudio de interacciones genético-ambientales, en ratones con mutación en el gen de la apolipoproteína B y con niveles bajos de colesterol, mostró que la reducción adicional ocasionada por un inhibidor de la síntesis de colesterol indujo HPE. En algunos se afectó el rombencéfalo y hubo reducción de miembros (periodos críticos después del día 7), lo que indica que el colesterol permaneció reducido en niveles teratogénicos. Se ha reconocido el requerimiento de colesterol para la señalización normal de Hedgehog (Hh). Se examinó la afección de la vía Hh con ciclopamina, este compuesto inhibe la actividad morfogenética de la vía al unirse y prevenir la activación de la proteína transmembranal Smo. En ausencia del ligando Hh, su receptor Ptc1 inhibe la actividad de Smo. Al unirse Hh a Ptc1 se libera la inhibición de Smo, desencadenando una cascada compleja de señalamiento que culmina en la activación de genes blanco. Este fármaco también causa HPE en ratones (10).

### **Otros Factores Asociados a Holoprosencefalia**

La evidencia que apoya el involucro de factores no genéticos está disponible en diversas fuentes como reporte de casos/series, estudios experimentales en animales y estudios epidemiológicos.

#### **Enfermedad Materna**

La diabetes es un factor de riesgo bien reconocido para malformaciones al nacimiento, la HPE se ha estimado que ocurre en el 1% de nacidos de madres diabéticas, los resultados del modelo ratón son consistentes con lo anterior (20).

Cuatro estudios epidemiológicos (5, 21, 22, 23) han observado que la prevalencia de diabetes entre las madres de niños con HPE es al menos dos veces más alta que entre las madres control. El estudio de Correa et al., (24) notó que la asociación entre HPE y diabetes pregestacional era más fuerte cuando la HPE aparecía junto con otros defectos no relacionados (OR 16.2, IC95% 1.6-163.9), comparado con la HPE aislada (OR 6.0, IC95% 0.7-49.8). El mecanismo de acción de la diabetes como teratógeno no es bien entendido, la hiperglicemia, estrés oxidativo y otras alteraciones metabólicas han sido investigadas como mecanismos potenciales (20).

#### **Infección Materna**

La infección por citomegalovirus (CMV) se ha descrito como posible causa de HPE en varios reportes de caso y series de casos. También se reportó un caso donde se sospechó rubeola en la madre y 2 casos más con HPE y trisomía 13 que tenían evidencia de herpes virus simplex y sífilis congénita. Otros estudios han sugerido riesgo elevado para HPE en madres con enfermedad de transmisión sexual con OR 2.1 (IC95% 0.9-5.1) para cualquier enfermedad de transmisión sexual (20).

### **Fenilcetonuria**

Un caso reportado, la madre tuvo niveles altos de fenilalanina entre las primeras 8-10 semanas de gestación (20).

### **Exposiciones Maternas Terapéuticas**

El empleo de salicilatos se ha relacionado con 3 casos de HPE en madres que tomaron grandes dosis de aspirina durante una etapa temprana del embarazo y 2 productos más, nacidos de madres que tomaron salicilato de sodio y sulfasalazina. En estos casos las madres tenían factores de riesgo adicionales como consanguinidad, tabaquismo y uso de otros medicamentos. El uso de salicilatos se ha investigado en 3 estudios epidemiológicos con resultados inconsistentes. Es importante considerar si la asociación observada entre los salicilatos y HPE vista en algunos estudios está relacionada al medicamento mismo o a la indicación para la cual fue usado (20).

### **Antiepilépticos**

Se reportó un caso de HPE nacido de una mujer tratada con fenitoína durante el embarazo. El paciente tenía además características de embriopatía por hidantoína (24). En un análisis de 453 embarazos expuestos a antiepilépticos no se identificaron casos de HPE (25) y en otro la proporción de casos con HPE fue mayor entre las usuarias de antiepilépticos que en mujeres expuestas a otros medicamentos no anticonvulsivantes (26).

### **Ácido Retinóico**

En una serie de 154 madres con exposición prenatal a isotretinoína, 21 tuvieron un hijo con malformación al nacimiento, uno de los cuales tenía HPE (27). En otra serie de 25 casos con defectos al nacimiento post-exposición a tretinoína tópica después del 1er trimestre, 5 tenían HPE (28).

### **Hormonas sexuales**

Su uso se asoció con un riesgo aumentado de HPE (OR 3.7, IC95% 1.3-11.0) (5). En el Estudio Kyoto de Embriones, 23% de las madres-caso había tomado progesterona durante el inicio del embarazo comparado con 15% de las madres control (20).

### **Alcaloides**

En ovejas, el consumo de *Veratum californicum* durante la gestación se asoció con malformaciones características de HPE y se identificó la ciclopamina y jervina como principales teratógenos que actúan inhibiendo la señalización de Hh. Al parecer no ha habido reportes en humanos de exposición a estos alcaloides durante el embarazo (20).

## **Estatinas**

Su uso podría aumentar el riesgo de HPE, algunas condiciones genéticas con defectos en el metabolismo de colesterol incluyen HPE como una característica en 5% de los casos (29). El colesterol es necesario para la vía de hedgehog (20).

## **Tratamientos de Fertilidad**

Se ha sugerido un riesgo aumentado de HPE en mujeres que se han sometido a tecnologías de reproducción asistida (OR 4.2, 95% IC 1.3-13.7), pero no así con aquellas que emplean tratamientos de fertilidad (OR 0.9, 95% IC 0.3-2.9) (20).

## **Exposiciones Maternas No Terapéuticas**

### **Alcohol**

Implicado cuando el consumo es abundante durante el 1er trimestre, aunque en el estudio realizado para evaluar su asociación, había otros factores de riesgo en las madres. El modelo de ratón apoya el papel del alcohol (20).

## **Factores Nutricionales**

### **Índice de Masa Corporal (IMC) de la madre**

Se ha observado un riesgo aumentado para HPE cuando el IMC  $>29\text{kg/m}^2$  (OR 1.5, 95% IC 0.6-4.0), comparado con un IMC  $\leq 29\text{kg/m}^2$  (21, 22). Un estudio en el que se excluyeron madres diabéticas no encontró asociación entre la obesidad materna pre-embarazo y HPE (OR 0.8, 95% IC 0.4-1.6 para IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$  vs. IMC 18.5-24.9 $\text{kg/m}^2$ ) (20).

### **Ácido Fólico y Multivitaminas**

Su uso durante el embarazo mostró disminución del riesgo de tener un hijo con HPE (RM 0.4, 95% IC 0.2-1.0) (30).

## **Historia Reproductiva y del Embarazo**

### **Embarazo gemelar**

Los estudios han encontrado consistentemente una frecuencia de HPE de aproximadamente 6% en gemelos o nacimientos múltiples, un porcentaje mayor que lo esperado (20).

### **Proporción de Sexos**

Se ha reportado frecuentemente exceso de mujeres con HPE. Se ha visto que la proporción de sexos reportada difiere dependiendo de si se toma en cuenta la presencia o ausencia de otros defectos del nacimiento (5) y para subtipos de HPE (31).

### **Número de embarazos**

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre número de embarazos y HPE, aunque el riesgo tiende a aumentar con mayor número de embarazos (5, 8).

### **Factores Sociodemográficos**

#### **Edad materna**

Se ha asociado inconsistentemente, algunos autores (5, 32) reportan un riesgo bajo en madres jóvenes y riesgo alto a mayor edad. Otros estudios en cambio, muestran un riesgo aumentado tanto en madres jóvenes como mayores (7). Aún más en algunos estudios no se encontró ninguna asociación (8, 21, 30). La variación puede deberse a la inclusión de casos con anomalías cromosómicas (trisomías). No se ha visto asociación de HPE y edad paterna (5, 8).

Entre los factores maternos que no han mostrado asociación o no ha sido consistente se encuentran: presión sanguínea elevada, anemia, enfermedades de la piel como alergias, infección de vías urinarias, uso de acetaminofén, tabaquismo, marihuana, ingesta de colesterol, número de nacidos vivos previos y abortos previos (20).

## **JUSTIFICACIÓN**

Como se mencionó anteriormente la HPE es considerada uno de los defectos más frecuentes de la formación del cerebro y la mortalidad intrauterina es mayor del 99.5%. Su amplio espectro malformativo basado en el grado de falta de separación de los hemisferios (que incluye los 4 fenotipos clásicos, sin una distinción absoluta entre uno y otro), hace interesante el estudio de este defecto.

Si tomamos en cuenta la morbilidad que confiere la HPE (anomalías faciales, retraso del desarrollo, problemas neurológicos, endocrinos y de alimentación), la etiología heterogénea de la misma así como el modo de herencia (autosómico dominante más frecuentemente), la HPE se convierte en una entidad importante para su estudio.

En la actualidad no existen estudios en la literatura sobre los factores de riesgo relacionados a la HPE en población mexicana, a pesar de que se conoce su prevalencia: 7/100,000 recién nacidos. Un mejor entendimiento de los factores implicados en la ocurrencia de esta enfermedad nos puede conducir a reducir el riesgo de defectos al nacimiento.

Por lo anterior se decidió realizar el presente trabajo, para calcular la prevalencia de la HPE en una muestra de recién nacidos de la población mexicana y analizar los factores de riesgo que pudieran estar asociados a la HPE.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo General***

Determinar la prevalencia de holoprosencefalia e identificar los factores de riesgo genético, reproductivo, ambiental y socioeconómicos asociados a la ocurrencia de la misma en una muestra de recién nacidos vivos de la población mexicana

### ***Objetivos Específicos***

Determinar la prevalencia de HPE en una muestra de recién nacidos de la población mexicana

Identificar la posible asociación de factores de riesgo para holoprosencefalia en la muestra señalada

Reconocer las malformaciones congénitas asociadas a la presencia de holoprosencefalia en una muestra de recién nacidos de la población mexicana

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de casos y controles, en cuanto a la recolección de la información es de tipo retrolectivo.

## **MATERIAL Y METODOS**

La muestra analizada se obtuvo del Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE). Este programa es un estudio multicéntrico de casos y controles, basado en el examen clínico sistematizado de todos los nacimientos consecutivos ocurridos en los hospitales que colaboran con este programa, para la detección de malformaciones congénitas menores y mayores. De los productos malformados y de sus respectivos controles se llena una ficha especialmente diseñada para este estudio, obteniéndose información relacionada con aspectos clínicos, genéticos, reproductivos y ambientales para el análisis de factores de riesgo asociados a las diversas malformaciones congénitas.

Todos los casos se obtuvieron de la base de datos de dicho registro. La muestra se compone de un total de 77 casos de HPE (59 nacidos vivos y 18 nacidos muertos), diagnosticadas en un total de 1,136,247 recién nacidos, durante el periodo comprendido de enero de 1978 a diciembre de 2009.

De todos los casos se seleccionaron se tomó en cuenta la descripción de la malformación y el uso de algún método diagnóstico radiológico como ultrasonido, resonancia magnética o tomografía computada de cabeza, o examen patológico en autopsia, para precisar el tipo de HPE.

Los casos de HPE se obtuvieron de los datos referidos por 48 diferentes hospitales distribuidos en diferentes regiones del país y se obtuvieron casos de 17 hospitales (Lista 1). Para el presente estudio se revisó cuidadosamente la descripción clínica para poder definir si se trataba de un caso de HPE, consideramos los casos de HPE confirmada cuando se tenía la descripción por parte de radiología o anatomía patológica.

Los hospitales de los que se recolectaron casos de HPE fueron: Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Instituto Nacional de Perinatología, Hospital General de México, Hospital de la Mujer, Hospital "José María Salvatierra" BCS, Hospital Universitario de Torreón, Hospital ISSSTE Zacatecas, Hospital General de Zacatecas, Hospital Civil de Oaxaca, Hospital O'Horan Mérida, Hospital Clínica 16 IMSS Torreón, Hospital Civil Nuevo de Guadalajara, Hospital General de Ciudad Victoria, Hospital General de Chetumal, Hospital Civil "Dr. Luis F. Nachón" Xalapa, Hospital General de Cuernavaca, Centro Materno Infantil "Maximinio Ávila Camacho".

Por cada caso con HPE se incluyen dos recién nacidos control: uno corresponde al siguiente RN vivo, pareado por sexo, fecha y lugar de nacimiento. El segundo control fue pareado por hospital, sexo y mes de nacimiento. Ambos controles no presentan ninguna malformación.

## **Criterios de Selección**

### Criterios de inclusión

Todos los recién nacidos vivos y muertos con el código de holoprosencefalia (7424 y 74245, de la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena edición) y/o descripción de la malformación.

### Criterios de exclusión

Todos aquellos recién nacidos vivos y muertos con el código 7424 pero en quienes la descripción de la malformación no correspondía a HPE.

## **Análisis Estadístico**

Las variables se resumirán en medidas de dispersión y de tendencia central según se trate de variables categóricas o numéricas. En el caso de las variables dicotómicas u ordinales se empleará prueba exacta de Fisher o  $\chi^2$  para determinar diferencias de proporciones entre casos y controles, obteniéndose las razones de momios (RM). Para las variables numéricas continuas emplearemos la prueba de t para muestras relacionadas. Para todas las comparaciones considerando una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

**Variables Estudiadas, Tabla 7**

Nombre	Definición	Unidad de Medida	Tipo
Edad Materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre y padre hasta el nacimiento del niño	Años cumplidos	Numérica
Edad Paterna			
Peso	Peso al nacimiento del RN malformado o control	Kilogramos	Numérica
Talla	Talla al nacimiento del RN malformado o control	Centímetros	Numérica
Perímetro cefálico	Circunferencia cefálica al nacimiento del RN malformado o control	Centímetros	Numérica
Aborto previo	Antecedente de pérdida fetal antes de la semana 20 de gestación	Sí o No	Nominal
Cambio de paternidad	Cambio de pareja de la madre anterior al embarazo del caso y control	Sí o No	Numérica
Tipo de parto	Mecanismo por el cual se llevo a cabo la expulsión del feto	Espontáneo, cesárea u otras maniobras	Nominal
Presentación	Variedad de la posición fetal al momento del parto	Cefálica, de nalgas u otra	Nominal
Metrorragia	Presencia de sangrado transvaginal	Presente o ausente	Nominal
Paridad	Nacimientos a término vivos y muertos en casos y controles	1, 2, 3, 4...	Numérica
Enfermedad Aguda	Si la madre del malformado o control presentó alguna enfermedad aguda durante el 1er trimestre	Ninguna, anafilaxis, hepatitis, influenza o gripe, parotiditis, rubeola, u otra	Nominal
Enfermedad Crónica	Si la madre del malformado o control padecía alguna enfermedad crónica durante el 1er trimestre	Ninguna, asma, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, u otra	Nominal
Factores químicos (antibióticos)	Si la madre del malformado o control utilizó en el 1er trimestre algún medicamento	Ninguno, antibiótico, antieméticos, corticoides, u otro	Nominal
Uso de anticonceptivo	Si la madre del malformado o control utilizó en el 1er trimestre algún tipo de anticonceptivo	Sí o No	Nominal
Altitud	Si la madre del malformado o control tiene su domicilio en una zona <1500mts o >1500mts sobre el nivel del mar	<1500mts o >1500mts	Nominal
Escolaridad materna	Nivel máximo de estudios terminados por la madre y por el padre	Analfabeta, lee, primaria, secundaria, etc	Nominal
Escolaridad paterna			
Nivel socioeconómico	Índice constituido por escolaridad materna, paterna y ocupación paterna	Índice <4 o >4	Cuantitativa continua
Consanguinidad	Relación de parentesco consanguíneo entre los padres del caso o control	Sí o No	Nominal

## RESULTADOS

### Prevalencia

La muestra estuvo constituida por un total de 75 recién nacidos con HPE. EL 76% correspondió a HPE aislada y 24% se asocio con otra malformación aislada y no aislada-no sindrómica, provenientes de 48 hospitales en todo el país; ver Tabla 8.

**Tabla 8. HPE aislada y con 1 o más malformación extrafacial**

	n	%
HPE aislada	57	76%
HPE + malformación extrafacial	18	24%
Total	75	100

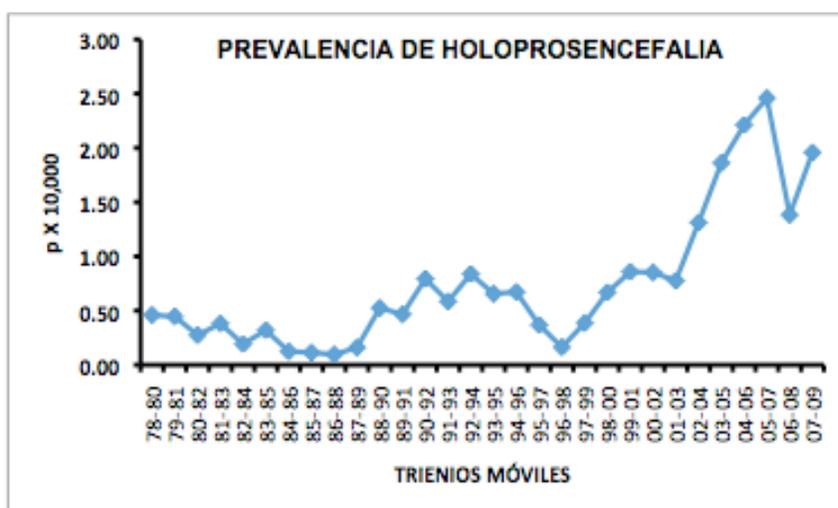
La prevalencia de HPE fue de 0.66 x 10,000 en el periodo de 1978-2009.

### Prevalencia de holoprosencefalia por trienios móviles

Al analizar la prevalencia de HPE por trienios móviles se observó una tendencia cambiante a través del tiempo de 0.49 por 10 mil en el trienio de 1978-80 a 1.96 por 10 mil en el trienio 2007-09; aunque la prevalencia más alta fue para el trienio 2005-07 con 2.5 por 10 mil. Y se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.58 y una  $p < 0.0002$  (Gráfica 3).

En los periodos de 1980-89, 1990-99 y 2000-2009 las prevalencias fueron 0.24, 0.61 y 1.48, respectivamente,  $p=1 \times 10^{-6}$ .

### Gráfica 3. Prevalencia de HPE en el tiempo por trienios móviles



### **Frecuencia del tipo de Holoprosencefalia**

De los 75 casos identificados: 16 (21.33%) fueron alobares (7 detectados por imagenología y el resto por clínica -todos con ciclopia-); 6 (8%) semilobares (detectados por imagenología); 1 (1.33%) lobar (por imagenología); además de los mencionados anteriormente hubo 32 (42.66%) casos que se confirmaron por imagenología o necropsia pero no se describió el tipo y 20 (26.66%) detectados por clínica sin descripción completa.

### **Relación de sexos**

De los 75 casos, 34 (45.33%) fueron del sexo masculino, 39 (52%) del femenino y hubo 2 casos (2.66%) intersexo. La relación de sexo femenino/masculino en la muestra de HPE es de 1.14. No encontramos DES entre las prevalencias por sexo, ver Tabla 14.

De los 34 casos del sexo masculino: 23 (67.64%) fueron NV y 11 (32.35%) NM; de los 39 casos del sexo femenino: 34 (87.17%) fueron NV y 5 (12.82%) NM; y los 2 casos intersexo fueron NM.

### **Altitud**

Se analizó también la prevalencia por altitud, medida en metros sobre nivel del mar (MSNM), encontrándose una prevalencia de 0.83 x 10,000 para los nacidos a una altitud menor a 1,499m y se obtuvo una prevalencia de 0.58 x 10,000 para los nacidos en altitud de  $\geq 1500$ m. No hubo DES, ver Tabla 14.

### **Malformaciones Asociadas**

Se descartaron los pacientes en los que por su descripción clínica era posible realizar el diagnóstico de trisomía 13. Entre estos hubo 4 (5.33%) casos con cariotipo corroborándose la trisomía. Se definió entonces como HPE aislada la que se presentaba con malformaciones craneofaciales (1 o más) concordantes con lo descrito en la literatura y HPE no aislada-no sindrómica aquella con 1 o más malformaciones extrafaciales y que no concordaba con algún síndrome relacionado con HPE.

En la Tabla 9 se detallan las malformaciones craneofaciales reportadas en la ficha de los casos de HPE.

De las malformaciones extrafaciales las que destacaron por su frecuencia fueron las de aparato genital, tubo digestivo, defectos de tubo neural y polidactilia y se detallan únicamente éstas en la Tabla 10

**Tabla 9. Malformaciones craneofaciales observadas en 75 pacientes con HPE**

<b>Malformación</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Orejas displásicas	19	10.2
LH±PH (Labio hendido con o sin paladar hendido)	16	8.6
Ausencia de nariz	16	8.6
Proboscis	16	8.6
Hidrocefalia	16	8.6
Micro/anoftalmia	15	8.1
Hipotelorismo	12	6.4
Narina única	12	6.4
Ciclopedia	12	6.4
Microcefalia	10	5.4
Agenesia de premaxila	4	2.1
Cebocefalia	2	1.08
Otras	35	19.0
Total	185	100.0

**Tabla 10. Principales malformaciones extrafaciales observadas  
en los 75 pacientes con HPE**

Malformación	HPE		RYVEMCE		RM	IC 95%	P
	n	%	n	%			
Ap. Genital	8	16.3	472	0.04	283.8	121-460	1x10 <sup>-6</sup>
Tubo Digestivo	7	14.2	748	0.06	140	63-264	1x10 <sup>-6</sup>
DTN	6	12.2	3132	0.27	31	12.1-74.3	1x10 <sup>-6</sup>
Polidactilia	5	10.2	1383	0.12	57.9	20.4-114.6	1x10 <sup>-6</sup>

### Medidas antropométricas de los recién nacidos

#### Peso, Talla y Perímetro Cefálico

Los 75 casos de HPE tenían consignado el peso, la talla y el perímetro cefálico (PC). En la Tabla 11, se resume la variable peso, entre casos y controles. Se puede observar que los casos tuvieron un promedio de peso menor, comparados con los controles. El promedio de la talla (Tabla 12) también mostró ser menor en casos vs controles. Las comparaciones con la prueba de t mostraron DES, observándose en ambas  $p < 0.0001$ . En la Tabla 13 se resume la variable PC. Esta variable también mostró DES entre casos y controles,  $p = 0.013$ .

**Tabla 11. Peso por casos y controles, RNV y RNM**

	Peso			
	RNV		RNM	
	HPE	Control	HPE	Control
Número de casos				
Promedio ±DE	2362 ±745	3128 ±538	2040 ±895	3171 ±434
Mediana	2300	3100	1800	3200

**Tabla 12. Talla por casos y controles, RNV y RNM**

	Talla			
	RNV		RNM	
	HPE	Control	HPE	Control
Número de casos				
Promedio $\pm$ DE	45.03 $\pm$ 5.22	48.28. $\pm$ 2.40	39.85 $\pm$ 6.12	50.06 $\pm$ 2.39
Mediana	45	50	39	50

**Tabla 13. Perímetro cefálico por casos y controles, RNV y RNM**

	Perímetro Cefálico			
	RNV		RNM	
	HPE	Control	HPE	Control
Número de casos				
Promedio $\pm$ DE	32.76 $\pm$ 6.22	34.22. $\pm$ 1.54	28.90 $\pm$ 5.28	34.31 $\pm$ 1.06
Mediana	32	34	31	34

**Edad Materna**

La variable edad materna se consignó en los 75 casos, la media de edad materna en la muestra fue de 25.6 años, su desviación estándar DE 7.06 años; para los controles la media fue 24.57 años y la DE 6.3 años, y la prueba *t* no mostró DES. Además al buscar la asociación para la aparición de HPE por edad materna <30 años o  $\geq$ 30 años, no se encontró DES con  $p= 0.8890$  (RM 0.9482, IC 95% 0.6074-1.4759) y  $p= 0.7394$  (RM 1.1578, IC 95% 0.6071-2.1684), respectivamente.

## Edad Paterna

La variable edad paterna se consignó en los 75 casos, la media de edad paterna en la muestra fue de 28.48 años, con DE 7.9 años; para los controles la media fue 27.27 años con DE 6.7 años, la prueba t no mostró DES. Al igual que con edad materna no se encontró asociación por edad paterna <30 años o ≥30 años, con  $p= 0.7716$  (RM 0.9074, IC 95% 0.5523-1.4809) y  $p= 0.6553$  (RM 1.1779, IC 95% 0.6521-2.0977), respectivamente.

## Paridad

En los 75 casos, estaba reportada la paridad de la madre como primípara 26 (34.66%) casos o multipara 49 (65.33%) casos. No se obtuvo DES al comparar primíparas entre casos y controles, ni al comparar multiparas entre casos y controles, con  $p= 0.6452$  (RM 0.8474 , IC 95% 0.4697-1.5017) y  $p=0.7607$  (RM1.0989, IC 95% 0.6875-1.7496), respectivamente.

## Otras variables analizadas

Se encontró una asociación ES para resolución del embarazo por vía abdominal (cesárea) y presentación pélvica de los casos, comparados con los controles con  $p= 0.0071$  y  $p= <0.0001$  , respectivamente. Las variables que no mostraron significancia estadística son: sexo, enfermedad aguda/crónica, anticonceptivos, factores químicos (antibiótico), metrorragia, aborto previo, cambio de paternidad, escolaridad, nivel socioeconómico y altitud. Lo anterior se resume en la Tabla 14.

**Tabla 14. Análisis estadístico de la variables estudiadas.**

Variable	Casos		Controles		RM	IC 95%	P
	n	%	n	%			
Sexo M Vs F	73	97.3	154	100	0.9680	0.5335-1.7514	0.9781
Enf. Aguda	18	23.3	8	5.1	1.25	0.3478-4.5715	0.9232
Enf. Crónica	2	2.59	2	1.2	2.0684	0.1467-18.7072	0.8146
Uso de antibiótico	12	15.5	12	7.7	1.1304	0.3795-3.3626	0.9972
Uso de Anticonceptivos	3	3.89	2	1.2	3.2105	0.4014-39.1522	0.3317
Metrorragia	4	5.19	8	5.1	1.0606	0.2254-4.1294	0.8222
Aborto previo	14	18.18	27	17.5	1.0975	0.4940-2.3521	0.9433
Cambio de paternidad	11	14.2	12	7.7	1.8568	0.6728-5.0456	0.2640
Escol. Mat. Primaria o -	36	46.7	59	38.3	1.4863	0.8180-2.6931	0.2099
Escol. Pat. Primaria o -	33	42.8	53	34.4	1.7214	0.9177-3.2200	0.0937
Nivel socioeconómico <4	49	63.6	81	52.5	1.2257	0.7616-1.9646	0.4385
Nivel socioeconómico >4	27	35.06	73	47.4	0.7494	0.4270-1.2937	0.3372
Presentación pélvica	23	29.8	9	5.8	5.9629	2.4612-15.4128	<0.0001
Cesárea	43	55.8	57	37.01	1.4476	0.8632-2.4170	0.0071
Altitud <1500mts	35		70		1.1504	0.7901-2.0489	0.3428
Altitud >1500mts	42		84		1	0.5533-1.7953	0.8885

## **DISCUSIÓN**

### **Prevalencia**

La prevalencia de holoprosencefalia en nuestra muestra de 0.66 x 10,000 nacimientos es concordante con la reportada en la literatura que va de 1 x 10,000-16,000 (34, 35) y además es comparable a la encontrada en otras poblaciones (Canadá, Inglaterra, Holanda) programas de monitoreo de malformaciones congénitas, miembros de la ICBDSP (12). Es importante hacer notar que la variación en la prevalencia se debe a que algunos estudios incluyen NV + NM, además que incluyan o no a los productos de interrupciones electivas del embarazo, criterios diagnósticos y periodo que abarca el estudio (2). El aumento de la prevalencia en el tiempo, podría explicarse a que cada vez se reconoce más la malformación y se tienen disponibles estudios radiológicos para el diagnóstico.

### **Tipo de holoprosencefalia**

En nuestros resultados 46 (61.33%) de los casos se confirmaron por imagenología o necropsia pero de estos 32 (42.66%) no tienen la descripción específica del tipo de HPE, solo el reporte de la confirmación por algún otro método aparte de la clínica y en el resto solo se hizo descripción clínica. Por lo anterior, aunque el tipo más frecuentemente reportado confirmado en nuestra muestra fue el alobar (21.33%), no se puede concluir que sea el tipo más frecuente en este estudio ni tampoco compararlo con lo reportado en la literatura (2).

### **Sexo**

Es difícil definir si hay predominancia de algún sexo con la malformación, ya que ha habido inconsistencia en diferentes estudios, algunos han reportado mayor prevalencia en productos femeninos (5, 31) y otros no han encontrado dicha asociación (6, 7). Rasmussen et al. (7) sugirieron como posible explicación de la predominancia en el sexo femenino, una menor viabilidad de los productos masculinos y en cambio una mayor probabilidad de estos de perderse como abortos espontáneos. En ésta muestra, al comparar los casos por sexo, no se encontró DES (Tabla 14).

### **Altitud**

Una revisión cuidadosa de la literatura, no se comenta la búsqueda específica de una posible asociación entre la altitud del domicilio materno y la aparición de HPE. El análisis realizado en la presente muestra no mostró asociación con la variable altitud.

### **Malformaciones asociadas**

Las malformaciones asociadas frecuentemente observadas son las cráneo-faciales, las que se consideran parte del espectro. Más del 80% de los casos presentan dismorfismo medio facial característico de la HPE, el cual muestra una expresividad variable, de lo más grave, ciclopia, etmocefalia, cebocefalia, nariz única, labio con o sin paladar hendido medial a formas más leves en que solo se observa hipotelorismo. El fenotipo es variable aun entre los individuos de una misma familia en que los individuos afectados comparten la misma mutación (4). En nuestra muestra se encontraron malformaciones cráneo-faciales concordantes con el espectro de la HPE (Tabla 9). En el estudio de Shiota et al. 2010 (4) se encontró variación de las

manifestaciones cráneo-faciales y que la facies no necesariamente corresponde a los síntomas postnatales. Los fenotipos cerebral y facial no fueron idénticos según lo comparado por este grupo de investigación en los embriones en diferentes etapas del desarrollo, lo que sitúa a la HPE como una malformación con amplia heterogeneidad clínica. También se han reportado asociadas malformaciones extra faciales, en la Tabla 10, se presentaron únicamente las más representativas en nuestra muestra, las cuales son similares a las descritas en otros estudios, sobre todo polidactilia (4) (ver Tabla 1).

### **Peso, Talla, PC y SG**

Como era de esperarse, al tratarse de una malformación grave, se encontró que las mediciones antropométricas analizadas y las semanas de gestación (SG) fueron significativamente menores a las de los controles (Tabla 15). Lo anterior nos hace pensar que la HPE es un factor de riesgo para peso, talla y perímetro cefálico (PC) bajos y para parto prematuro. Nuestros hallazgos confirma lo observado por otros autores (Miller et al.), quienes mencionaron que las características de los infantes con HPE duelen ser nacidos de pretérmino con peso y otras medidas antropométricas por debajo de lo esperado para un recién nacido de término normal, hecho frecuentemente observado en numerosos defectos congénitos (30).

**Tabla 15. Mediana de Peso, Talla, PC y SG para casos y controles**

	HPE	Control
Peso	2,200grs	3,100grs
Talla	45cm	50cm
PC	31cm	34cm
SG	34cm	39cm

### **Edad Materna y Edad Paterna**

Esta variable se analizó por quinquenios (<20 años, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 y 45+) y también dividiendo en 2 grupos: <30 años y ≥30 años. En ninguna de las comparaciones se encontró asociación de edad materna con HPE. La asociación con edad materna se ha buscado por diferentes autores pero los resultados no han sido concluyentes, algunos reportando riesgo bajo entre las madres jóvenes y riesgo alto en madres mayores (5, 33). Otros reportan riesgo elevado tanto en madres muy jóvenes como mayores (7) y otros que ninguna asociación (8, 21, 30). En el presente estudio tampoco se observó asociación con edad paterna.

## **Paridad**

En la literatura no se ha observado asociación entre HPE y el número de nacidos vivos previos (8, 21); en nuestro estudio tampoco se encontró asociación con esta variable. Aunque se ha reportado asociación con gravidez numerosa, 4 o más embarazos (21, 30).

## **Exposición a Enfermedades Agudas**

Se tomó en cuenta el reporte de enfermedad en el primer trimestre, tanto en casos como en controles. La enfermedad más frecuente fue la clasificada en la ficha del RYVEMCE como gripe e Influenza con 10 (13.33%) y 8 (5.33%) madres respectivamente, no mostrando esas cifras DES con los controles. Miller et al. (31) tampoco encontraron asociación con enfermedad materna aguda.

## **Exposición a Enfermedades Crónicas**

En los casos hubo 6 (8%) mujeres con enfermedad crónica, de éstas una (1.33%) con diabetes mellitus y una con epilepsia (1.33%). En los controles hubo 10 mujeres (6.66%) con enfermedad crónica, una con diabetes mellitus (0.66%). La diabetes como enfermedad crónica afecta del 3-10% de las mujeres embarazadas. La HPE fue una de las malformaciones asociadas a diabetes materna en un estudio de casos y controles realizado con la población del RYVEMCE (33). En otro estudio Barr et al., 1983, estimaron que la probabilidad de que ocurra HPE en los hijos de mujeres diabéticas es ~1%, es decir, 50 veces el de la población general.

## **Exposición a Factores Químicos**

Hubo 23 madres (30.6%) de los casos que usaron algún medicamento durante el primer trimestre, de éstas 12 (16 %) usaron antibiótico y 11 (13.3%) emplearon de otro medicamento, 1 usó carbamazepina, o más de un medicamento. En los controles hubo 27 mujeres que usaron medicamentos en el primer trimestre, 12 (8%) mujeres usaron antibiótico, 3 (2%) antiemético y 12 (8%) otro medicamento o más de uno. Los medicamentos eran tan variables que no permiten determinar alguna asociación. En la gran mayoría de los casos no se consignaron las dosis y tiempo de uso.

## **Hormonas**

En nuestro análisis hubo 2 madres (4%) de los casos con uso de anticonceptivos en el primer trimestre, y 2 (1.33%) de los controles; la comparación no mostró DES. Existen reportes de casos que describen el uso de diferentes hormonales durante la primera etapa del embarazo en mujeres que tuvieron un hijo con HPE, algunos ejemplos son aliloestrenol, dihidrogesterona contraceptivos orales y cortisona (20); aunque la mayoría de las madres que emplearon estas hormonas estaban también tomando otros medicamentos. El uso de hormonas sexuales estuvo asociado con un aumento en el riesgo de HPE en el estudio que hicieron Orioli y Castilla, 2007 (5), usando datos del ECLAMC (OR 3.7, 95% IC 1.3-11). En el Estudio Embrionario de Kyoto, Matsunga y Shiota, 1977 (8), encontraron que 23% de las madres con un hijo con HPE habían tomado progestágenos durante la primera etapa del embarazo comparadas con 15% de las madres control Según Croen et al., 2000, otros investigadores no han encontrado asociación de HPE con el uso de píldoras para el control prenatal.

### **Exposición a Factores Físicos**

La exposición a la radiación ionizante es emocionalmente relevante y una causa reconocida de ansiedad en la mujer embarazada; además es bien conocido el efecto de la radiación ionizante en humanos debido a procesos físicos y químicos que ocurren en el material genético de la célula expuesta al inducir mutaciones o rupturas cromosómicas, pudiendo este daño ser transmitido a la descendencia. Sin embargo, según Croen et al., 2000 (21) y Miller et al., 2010 (30), no se encontró asociación entre HPE y rayos X o tomografías. En la muestra analizada por nosotros ninguno de los casos estuvo expuesto a algún factor físico durante el primer trimestre, y de los controles solo una mujer tuvo exposición a radiografía dental.

### **Metrorragia**

Se identificó asociación significativa entre el sangrado vaginal durante el embarazo y HPE en el estudio del ECLAMC (OR 2.2, 95% IC 1.1-4.6) y en el Estudio Embrionario de Kyoto, donde 70% de las madres con un hijo con HPE reportaron sangrado comparadas con 26% de las madres control; Matsunaga y Shiota, 1977 (8); Orioli y Castilla, 2007 (5), respectivamente. En nuestro estudio se reportaron 4 madres (5.6%) del grupo de los casos con metrorragia y 8 (5.47%) en los controles, no hubo DES.

### **Presentación al Nacimiento**

Dentro de los casos, la presentación cefálica fue la más frecuente con el 49.3%, seguida de la presentación pélvica con 30.7%, otro tipo de presentación se documentó en el 13.3%. Al hacer la comparación entre casos y controles, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la presentación pélvica comparada con no pélvica  $p < 0.0001$  (OR 9.04, 95% IC 3.6-23.9), infiriéndose que la HPE muestra un mayor riesgo de presentación pélvica. Este hallazgo no se había reportado previamente.

### **Parto Múltiple**

Se ha visto que la HPE ocurre más frecuentemente en gemelos. Diversos estudios han encontrado consistentemente que aproximadamente 6% de los casos de HPE son miembros de una pareja de mellizos o de otro tipo de nacimiento múltiple. (Odent et al., 1998; Bullen et al., 2001; Miller et al., 2010) (30). En nuestra muestra no se encontró ningún caso miembro de embarazo múltiple.

### **Tipo de Resolución del Embarazo**

En los casos, las dos formas más frecuentes de término del embarazo fueron: 41 cesáreas (54.6%), 31 partos espontáneos (41.3%) y en los controles hubo 82 partos espontáneos (54.6%) y 57 (38%) cesáreas. Al comparar resolución del embarazo por medio de cesárea entre casos y controles, se observó DES con una  $p = 0.007$  (OR 2.2 95% IC 1.2-4.0). La mayor frecuencia de cesáreas en nuestros resultados, es muy probable que se deba al reconocimiento por USG fetal de la malformación y debido a este hallazgo de manera electiva se programe cesárea a fin de evitar mayor daño al feto al someterlo a trabajo de parto vaginal. Este hallazgo no se había reportado previamente.

### Trabajo Periconcepcional

Destaca que el 74.5% de las mujeres de la muestra de casos, se dedican al empleo doméstico, 5.33% son técnicas, 5.33% son empleadas, 4% son estudiantes, 2.66% son profesionistas y el restante 6.66% no especificaron el tipo de trabajo. No se ha reportado en la literatura, una relación con algún trabajo de la madre o padre asociado con la aparición de HPE.

### Nivel Socioeconómico

La clasificación que utilizamos para el estudio fue, la categoría 0-1.99 representa a los que no trabajan o son obreros no calificados, la categoría 2-3.99 representa a los obreros calificados, la categoría 4-5.99 a los empleados y 6-8 a los profesionistas, Tabla 16.

<b>Tabla 16. Frecuencia de Casos y Controles por Nivel Socioeconómico</b>		
	HPE	Control
0-1.99	8 (10.66%)	3 (2%)
2-3.99	40 (53.33%)	76 (50.66%)
4-5.99	24 (32%)	61 (40.66%)
6-8	3 (4%)	10 (6.66%)

En este análisis no se encontró DES, entre casos y controles, sin embargo los resultados muestran una tendencia a un mayor riesgo para HPE en la población de nivel socioeconómico mas bajo. Los reportes sobre la relación del nivel socioeconómico con HPE son contradictorios, Croen et al., 2000 (21) reportaron que las madres con una educación menor a la escolaridad secundaria tuvieron un riesgo mayor de HPE comparadas con madres con educación mayor a la secundaria y para Orioli y Castilla, 2007 (5), notaron un riesgo ligeramente elevado para madres con ingreso bajo; en cambio Miller et al., 2010 (30), encontraron relación de HPE con escolaridad menor a la secundaria pero no con ingreso bajo.

## CONCLUSIONES

Estudios epidemiológicos de este tipo realizados en la población mexicana son de gran importancia ya que al hacer la comparación con otras poblaciones podemos definir las características propias de nuestra población y factores de riesgo asociados; además de que ayuda a darle difusión para ser diagnosticada más fácilmente.

La HPE es una malformación grave que contribuye a múltiples discapacidades como retraso mental, problemas visuales, alteraciones hipotalámicas y otras manifestaciones graves

Aunque actualmente no existe un tratamiento para la prevención de la malformación, ésta puede ser fácilmente diagnosticada por medio de USG fetal, por lo cual un adecuado programa de control prenatal ayudará a la detección temprana del defecto.

La busca de manifestaciones mínimas e los progenitores, permitirá realizar un asesoramiento genético apropiado, después de estimar un riesgo en función de los hallazgos fenotípicos en uno o ambos progenitores y a antecedentes de nacimientos previos con este defecto congénito.

Aunque de las variables estudiadas, ninguna resultó ser factor de riesgo para la ocurrencia de HPE en nuestra población, se encontró una mayor prevalencia de presentación pélvica y resolución del embarazo por vía abdominal que en los controles, lo cual no se había reportado anteriormente.

El presente trabajo apoya la asociación de HPE con polidactilia, malformaciones de los órganos I genitales, tubo digestivo y defectos del tubo neural, no constituyendo estos casos algún síndrome específico.

Los resultados de la presente tesis resaltan la importancia del programa de vigilancia epidemiológica como el programa mexicano del RYVEMCE, el cual pude informar de los cambios de la prevalencia a fin de investigar las causas o factores asociados a la presencia de la malformación y establecer de ser posible una prevención y una intervención oportuna.

## BIBLIOGRAFIA

1. Klingensmith J, Matsui M, Yang Y-P, Anderson RM. 2010. Roles of bone morphogenetic protein signaling and its antagonism in holoprosencephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:43-51
2. Orioli IM, Castilla EE. 2010. Epidemiology of holoprosencephaly: prevalence and risk factors, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:13-21
3. Krauss S. Robert. Holoprosencephaly: new models, new insights. *Expert reviews in molecular medicine*, Vol. 9; Issue 26; September 2007.
4. Shiota K, Yamada S. 2010. Early pathogenesis of holoprosencephaly, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:22-28
5. Orioli IM, Castilla EE. 2007. Clinical epidemiologic study of holoprosencephaly in South America. *Am J Med Genet Part A* 143A:3088–3099
6. Mastroiacovo PBL, Cavalcanti DP, Zampino G, Serafini MA. 1992. Epidemiological and genetic study of holoprosencephaly in 106 cases observed in the Italian Multicentric Registry 1978-1989. Paper presented at Proceedings of the First International Meeting of the Genetic and Reproductive Epidemiology Research Society (GRERS), Roma.
7. Rasmussen SA, Moore CA, Khoury MJ, Cordero JF. 1996. Descriptive epidemiology of holoprosencephaly and arhinencephaly in metropolitan Atlanta, 1968-1992. *Am J Med Genet* 66:320-333.
8. Matsunaga E, Shiota K. 1977. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology* 16:261-272.
9. Roessler E, Muenke M. 2010. The molecular genetics of holoprosencephaly, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:52-61
10. Lipinski RJ, Godin EA, O'Leary-Moore SK, Parnell SE, Sulik KK. 2010. Genesis of teratogen-induced holoprosencephaly in mice. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:29-42.
11. Cohen MM Jr. 1989. Perspectives on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. *Teratology* 40:211-235.
12. Annual report 2008 with data for 2006. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research.
13. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Mercier S, Raam MS, Odent S, Muenke M. 2010. Holoprosencephaly flashcards: a summary for the clinician, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:3-7
14. Marcorelles P, Laquerriere A. 2010. Neuropathology of holoprosencephaly, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:109-119

15. Hahn JS, Barnes PD. 2010. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: refining the spectrum of the midline malformation, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:120-132
16. Bendavid C, Dupé V, Rochad L, Gicquel I, Dubourg C, David V. 2010. Holoprosencephaly: an update on cytogenetic abnormalities, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:86-92
17. Solomon BD, Rosenbaum KN, Meck JM, Muenke M. 2010. Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:146-148
18. Solomon BD, Mercier S, Vélez JI, Pineda-Alvarez DE, Wyllie A, Zhou N, Dubourg C, David V, Odent S, Roessler E, Muenke M. 2010. Analysis of Genotype-Phenotype Correlations in Human Holoprosencephaly, *AJMG Part C Semin Med Genet* 154C:133-141
19. Paulssen ADC, Schrandt-Stumpel TC, Tserpelis DCJ, Spee MKM, Stegmann APA, Mancini GM, Brooks AS, Collée M, et al. 2010. The unfolding clinical spectrum of holoprosencephaly due to mutations in SHH, ZIC2, SIX3 and TGIF genes. *European Journal of Human Genetics* 18, 999-1005.
20. Johnson CY, Rasmussen SA. 2010. Non-genetic risk factors for holoprosencephaly, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:73-85.
21. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. 2000. Risk factors for cytogenetically normal holoprosencephaly in California: A population based case-control study. *Am J Med Genet* 90:320-325.
22. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. 2005. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology* 16:87-92.
23. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller DK, Reece EA. 2008. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 199:237, e231-e239.
24. Kotzot D, Weigl J, Huk W, Rott HD. 1993. Hydantoin syndrome with holoprosencephaly: A possible rare teratogenic effect. *Teratology* 48:15-19.
25. Holmes LB, Harvey EA. 1994. Holoprosencephaly and the teratogenicity of anticonvulsants. *Teratology* 49:82.
26. Rosa F. 1995. Holoprosencephaly an epileptic exposures. *Teratology* 51:230.
27. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AWJr, Lott IT, et al. 1985. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837-841.
28. Rosa F. 1994. Holoprosencephaly with first trimester topical tretinoin. *Teratology* 49:418.

29. Kelley RL, Roessler E, Hennekam RC, Feldman GL, Kosaki K, Jones MC, Palumbos JC, Muenke M. 1996. Holoprosencephaly in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: Does normal cholesterol metabolism affect the function of Sonic Hedgehog? *Am J Med Genet* 66:478-484
30. Miller EA, Rasmussen SA, Siega-Riz AM, Frias JL, Honein MA, The National Births Defects Prevention Study. 2010. Risk factors for non-syndromic holoprosencephaly in the National Births Defects Prevention Study. *Am J Med Genet Part C Semim Med Genet* 154C:62-72.
31. Roach E, Demyer W, Conneally PM, Palmer C, Merrit AD. 1975. Holoprosencephaly: Birth data, genetic and demographic analyses of 30 families. *Birth Defects Orig Artic Ser* 11:294-313.
32. Kallen B, Castilla EE, Lancaster PA, Mutchinick O, Knudsen LB, Martinez-Frias ML, Mastroiacovo P, Robert E. 1992. The Cyclops and the mermaid: An epidemiological study of two types of rare malformation. *J Med Genet* 29:30-35.
33. Arteaga J, Luna L, Mutchinick O. 2008. Diabetes, embarazo y defectos al nacimiento. *Rev Invest Clin*; 60 (2):107-114.
34. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Mercier S, Raam MS, Odent S, Muenke M. 2010. Holoprosencephaly flashcards: A summary for the clinician. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 154C:3-7.
35. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. 2007. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2:8.