

HOLOPROSENCEFALIA (ARRINENCEFALIA): ESPECTRO MORFOLOGICO EN SEIS (6) CASOS DE AUTOPSIA

Alfonso Avila Mayor*, **José Cardozo****, **Vera Ilukewitz*****, **María Gamero de Ramos***
y Raquel Avila Hernández***

** Servicio de Anatomía Patológica Hospital Dr. Adolfo Pons, IVSS. Maracaibo. ** Servicio de Anatomía Patológica Hospital General del Sur, Maracaibo. *** Facultad de Medicina Universidad del Zulia. Maracaibo.*

Palabras Claves: holoprosencefalia, arrinencefalia

RESUMEN

El síndrome malformativo de la holoprosencefalia (arrinencefalia), caracterizado por anomalías de variable severidad de cerebro y cara, es consecuencia de la morfogénesis incompleta del prosencéfalo y de un déficit en el desarrollo de la línea medio-facial. En su etiopatogenia se han incriminado factores genéticos, tóxicos, metabólicos, infecciosos y parasitarios. Describimos 6 casos de autopsia estudiados en el Hospital "Dr. Adolfo Pons", IVSS, de Maracaibo, durante el período 1984-1987. La incidencia general de la malformación para 12.878 nacimientos fue de 0,04%. La edad materna promedio fue de 23 años. La serie se caracterizó por un espectro malformativo cerebro-facial proteiforme: 4 casos correspondieron a malformación cerebral severa, tipo holoprosencefalia alobar en 3 y semilobar en 1. Los encéfalos compartieron las siguientes características: falta de desarrollo de ambos hemisferios cerebrales, ausencia del cuerpo caloso, septum pellucidum y pilares anteriores del fornix, fusión de estructuras diencefálicas y aplasia olfatoria. La malformación facial correspondió en 2 casos al tipo III de las categorías de DeMyer (Cebocefalia), nacidos de una misma madre en un mismo año, en otros 2 correspondió al tipo V (labio hendido lateral). Hubo un caso tipo I (ciclopia) y otro tipo IV (labio hendido medial). A los casos de aplasia olfatoria (Holoprosencefalia lobar), se asociaron hidrocefalia por estenosis de acueducto de Silvio, bazo accesorio y/o fusión pancreato-esplénica, displasia suprarrenal, estenosis ureteral, vagina doble y polidactilia, anomalías que sugieren alteraciones cromosómicas, pero cuya asociación ha sido interpretada contradictoriamente en la literatura. Un aparente subregistro de aplasia olfatoria debe estimular la búsqueda dirigida de este tipo de malformación cerebral, en casos de labio hendido con o sin hipo-

Recibido 17-12-87

Aceptado 16-02-89

telorismo. Sugerimos adecuar consulta prenatal, aporte dietético y un consejo genético bien dirigido en casos de riesgo. Evaluaciones hormonales y ecografía permitirán detectar y resolver tempranamente la anomalía.

INTRODUCCION

El síndrome malformativo de la holoprosencefalia (arrinencefalia) se caracteriza por deformidades del cerebro y de la cara, consecuencias de un defecto del mesodermo, placa precordial que origina la incompleta morfogénesis del prosencéfalo y un déficit variable en el desarrollo de la línea medio-facial, especialmente del proceso nasal medio o intermaxila. El complejo malformativo incluye anomalías que van de formas severas de dismorfogénesis facial y cerebral como la **ciclopía** con holoprosencefalia alobar sin diferenciación de vesículas telencefálicas, a formas más leves como aplasia olfatoria, caracterizada por defectos en el desarrollo de bulbos y cintillas olfatorias, acompañadas ocasionalmente de labio hendido lateral (13, 14, 23).

En la etiopatogenia de la malformación se han incriminado factores genéticos, con una mayoría de casos asociados a la trisomía 13, pero que a veces se corresponde con un rasgo ocasional del síndrome de delección del brazo corto del cromosoma 18 (12, 27, 30). También se han considerado agentes causales la intoxicación por éter, magnesio, cloroformo y salicilados, la diabetes materna, la toxoplasmosis y la sífilis (4, 16, 17). Se ha descrito el síndrome malformativo en las ovejas cuando las madres comen la hierba *Veratrum Californicum* entre los días 5 - 15 de su embarazo (21). Entre nosotros, V. Ilukewitz y J. Cardozo, experimentalmente produjeron aplasia olfatoria en ratones intoxicados por metavanadato de amonio (Taller de Evaluación sobre teratogenesis experimental con vanadio y mercurio Fac. de Medicina, LUZ, Maracaibo, Sept. 1987).

En la literatura regional y latinoamericana conocemos aislados informes de la malformación (7, 20). En nuestra comunicación presentamos el espectro malformativo que observamos en seis (6) casos del síndrome de Holoprosencefalia autopsiados en el Hospital Dr. Adolfo Pons del IVSS de Maracaibo, durante los años 1984-1987.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron los protocolos de seis (6) casos de **holoprosencefalia** autopsiados en el período 1984-1987 en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Adolfo Pons del IVSS en Maracaibo, Estado Zulia. Se analizaron factores epidemiológicos, data gineco-obstétrica, incidencia general y espectro malformativo. De acuerdo a sus características faciales los casos fueron ubicados dentro del sistema de categorías I-V de DeMyer y la morfología cerebral permitió la clasificación en variantes reconocidas por Friede.

RESULTADOS

Caso N° 1 (84A-105 del 24 10-84). (Labio hendido medio o agenesia premaxilar). Producto femenino de seis (6) horas de nacido, 2.170 g de peso y 46 cm de talla; perímetro cefálico: 27 cm. Madre de 30 años, natural de Maracaibo, sector Los Maras, epiléptica, con tratamiento anticonvulsionante durante el embarazo. Menarquía a los 24 años. I gesta con embarazo de 37 semanas y oligo-amnios, posición O.I.D.A. Trabajo de parto de 9 horas, 5 minutos. Laboratorio Hgb. 8,96 g%, G.B. = 5,850 por mm³. Glicemia = 83 mg%.

Patología.— Malformación Facial: labio hendido medio con hendidura palatina (Quei-lo-palatosquisis). Anoftalmia con hipotelorismo y nariz aplanada. **Malformación Cerebral:** Holoprosencefalia alobar Hidrocefalia comunicante, nervios ópticos rudimentarios, monoventrículo que desemboca a conducto de Silvio. Agenesia de cuerpo caloso, septum pellucidum, cintillas y bulbos olfatorios. **Otros:** En la base del cráneo, fosa cerebral anterior única, reducida en sentido anteroposterior. Hemorragia pulmonar. Hipoplasia suprarrenal.



Fig. 1.— (Caso N° 1). Labio hendido medio o agenesia premaxilar. La malformación facial se acompaña de anoftalmía con hipotelorismo y aplanamiento nasal.

Caso N° 2 (86A-167, del 25-10-86). Mortinato pretérmino femenino de 1.600 g y 45 cm, perímetro cefálico: 25 cm, de madre I gesta de 20 años, natural de Maracaibo, La Victoria, con embarazo de 36 semanas y oligoamnios. Trabajo de parto: 6 horas, 10 minutos. Placenta: amniotitis.

Patología.— **Malformación Facial: Ciclopía**, con ojo único central con doble sistema de párpados y proboscis frontal. **Malformación Cerebral:** (69 g) **Holoprosencefalia alobar** con aplasia olfatoria. Ventrículo cerebral único que desemboca directamente en el acueducto de Silvio, y microscópicamente mostró estenosis en tenedor. Fusión de tálamos, quiasma óptico rudimentario, agenesia del tercer par. **Otros:** Cráneo: fosa cerebral anterior única, reducida en diámetro antero-posterior. Hemorragias anóxicas.



Fig. 2.— (Caso N° 2). Ciclopía. Ojo central con doble sistema palpebral. Por encima, proboscis voluminosa.

Caso N° 3 (87A-11, del 09-02-87). Mortinato femenino de 4.400 g y 55 cm de talla. Perímetro cefálico 34 cm, madre III gesta de 22 años, natural de Maracaibo, Las Veritas, con 2 abortos previos de 1985 y 1986. Abuela Paterna muerta, diabética, tía materna con embarazo gemelar. Menarquía a los 11 años. Embarazo de 40 semanas.

Patología.— Malformación Facial: Cebocefalia (nariz rudimentaria con orificio nasal único). **Malformación Cerebral: Holoprosencefalia alobar** con aplasia olfatoria. Patrón normal de circunvoluciones. Ausencia de cuerpo calloso y septum pellucidum, monoventrículo.



Fig. 3.— (Caso N° 3). Cebocefalia. Naríz rudimentaria que asemeja proboscis, con orificio nasal único.

Caso N° 4 (87A-57, del 05-07-87). Recién nacido femenino de 26 días. 2.100 g de peso y 45 cm de talla. Perímetro cefálico 35 cm. Madre III gesta de 19 años, natural de Maracaibo, Barrio Sur América. Menarquía: 10 años. Aborto en 1983, nacido vivo en 1985. Embarazo de 36 semanas y 5 días. Trabajo de parto: 3 horas, 30 minutos. Laboratorio: Hgb 11,8 g%, glicemia 76 mg%, creatinina 0,8 mg%, urea 16 mg%.

Patología.— Malformación Facial: Labio leporino lateral con hendidura palatina (queilopalatosquisis). **Malformación Cerebral:** Aplasia de bulbos y cintillas olfatorias. Corte vertico-frontal: falta comisura blanca anterior; atrofia bilateral de astas de

Ammon. Otros: Bazo accesorio con fusión pancreato-esplénica. Estenosis ureteral, vagina doble.



Fig. 4.— (Caso N° 4). Labio hendido bilateral con queilopalatosquisis.

Caso N° 5 (87A-80, del 23-08-87). Producto mortinato masculino hidrocefálico, de 4.375 g, talla 56 cm y perímetro cefálico 46 cm, obtenido por cesárea de madre II gesta de 25 años. Embarazo de 41 semanas y 2 días. Menarquía: 12 años. Abuelos paternos consanguíneos (primos). Tía con cruces (?) en la sangre y leucemia. Un primo con malformación de una mano y trastornos mentales.

Patología.— Malformación Facial: Labio leporino lateral con hendidura palatina (queilopalatosquisis). Malformación Cerebral: Hidrocefalo (2.300 cc) por estenosis del Acueducto de Silvio. Aplasia olfatoria, con ausencia de bulbos, cintillas y surcos olfatorios. Hay un patrón complicado de circunvoluciones y dilatación severa del sistema ventricular con marcado adelgazamiento del parénquima cerebral, que se reduce a delgada banda de tejido. Tallo cerebral y cerebelo sin lesiones. Acueducto de Silvio reducido a hendidura que microscópicamente corresponde a estenosis en forma de tenedor.

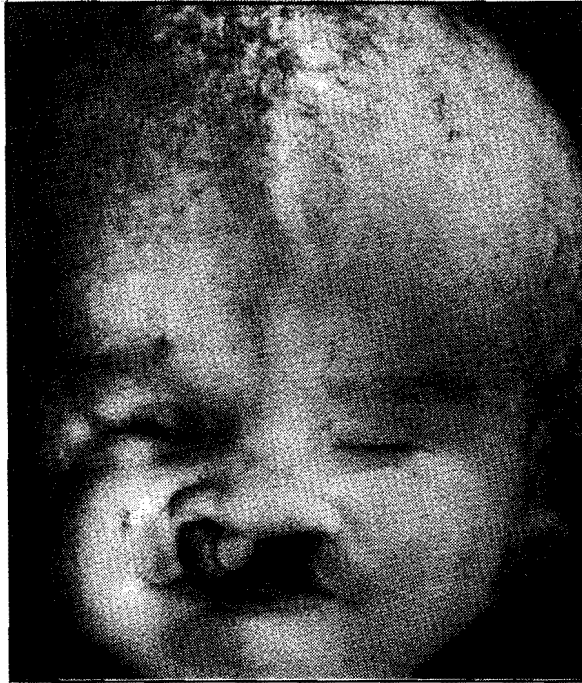


Fig. 5.— (Caso N° 5). Labio hendido bilateral con queilopalatosquisis. Evidente deformidad hidrocefálica.

Caso N° 6 (87A-87, del 19-09-87). Recién nacido masculino, de 475 g de peso y 29 cm de talla. Perímetro cefálico 17 cm. Muerte a los cinco (5) minutos. Madre de 23 años, IV gesta, natural de Maracaibo (Misma madre del caso N° 3).

Patología.— Malformación facial: Cebocefalia (naríz rudimentaria con orificio único ciego). **Malformación cerebral: Holoprosencefalia semilobar** con ausencia de surcos y circunvoluciones. Aplasia de bulbos y cintillas olfatoria. Corte verticofrontal: Cavidad ventricular única, comunicante al acueducto de Silvio; fusión de tálamos; agenesia de cuerpo calloso y septum pellucidum. **Otros:** Cráneo: Fosa cerebral anterior única, estrecha y levantada. Fosa cerebral media amplia. Atelectasia, pulmonar. Hipoplasia suprarrenal.

La frecuencia, data gineco-obstétrica, características somáticas y clasificación de anomalías cerebro-faciales se presentan en las tablas I a III. Las malformaciones cerebro-faciales se caracterizan en la tabla IV y las figuras 1 a 11.



Fig. 6.— (Caso N° 6). Cebocefalia (Hermano del Caso N° 3). Producto inmaduro con nariz rudimentaria y orificio nasal único.



Fig. 7.— (Caso N° 2). Ciclopía. Holoprosencefalia alobar. Cerebro atrófico que en proyección anterior muestra ausencia de cisura interhemisférica y fusión de lóbulos cerebrales y estructuras diencefálicas. Estructuras basales rudimentarias.



Fig. 8.— (Caso N° 2). Ciclopía. Holoprosencefalia alobar. Corte vertico-frontal muestra cavidad ventricular única dilatada y agenesia del cuerpo calloso.



Fig. 9.— (Caso N° 5). Cebocefalia. Holoprosencefalia semilobar. Encéfalo inmaduro fusionado en su parte anterior, con ausencia de surcos y circunvoluciones. Aplasia olfatoria.

TABLA I

DISTRIBUCION POR AÑOS E INCIDENCIA

AÑO	FRECUENCIA	NACIDOS	INCIDENCIA
1984	1	3.381	0,029%
1985	0	3.881	0,000%
1986	1	3.310	0,030%
1987	4	2.306	0,170%
TOTAL	6	12.878	0,040%

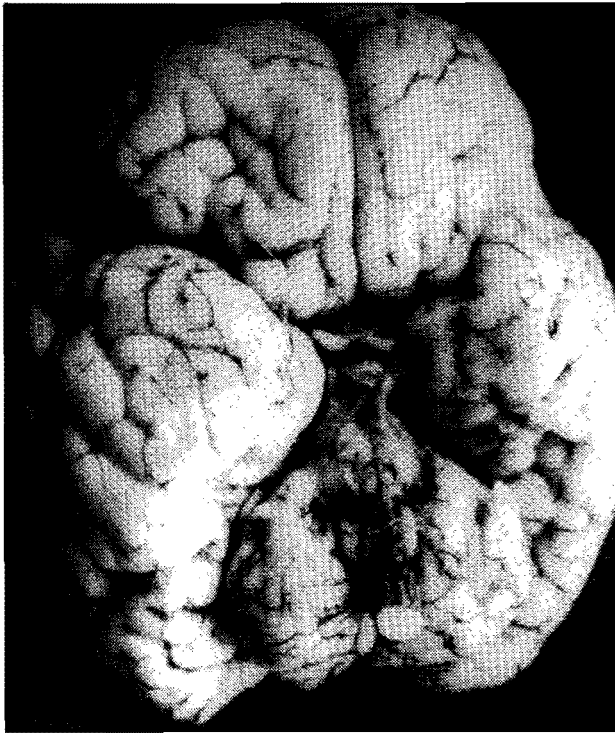


Fig. 10.— (Caso N° 4). Holoprosencefalia lobar (Aplasia olfatoria). El encéfalo muestra aplasia de bulbos y cintillas olfatorias como única malformación externa.

TABLA II

EDAD MATERNA Y GESTACION

CASO	EDAD	GESTACION	
1	30	I	
2	20	II	
3	22	III	EDAD PROMEDIO 23 años
4	19	III	EDAD MENOR 19 años
5	25	II	EDAD MAYOR 30 años
6	23	IV	

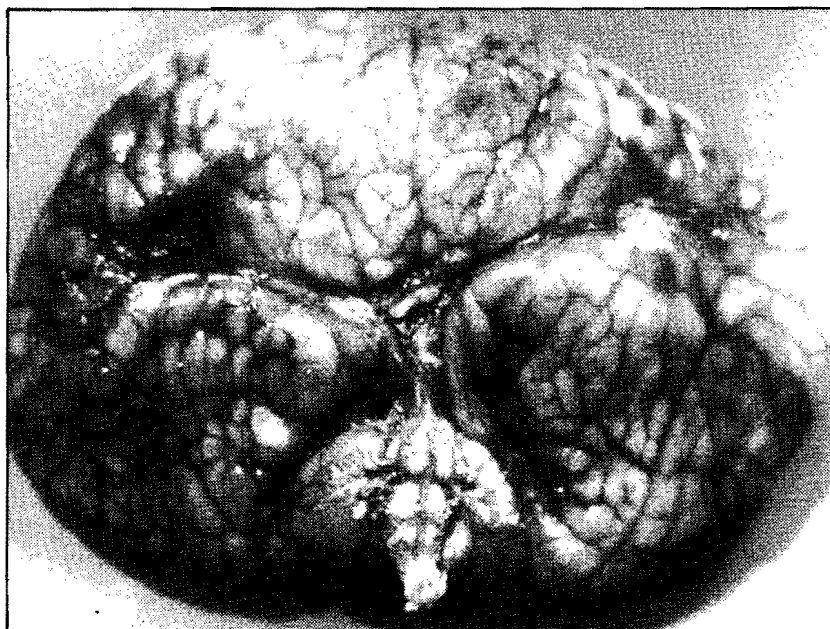


Fig. 11.— (Caso N° 5). Holoprosencefalia lobar (Aplasia olfatoria). Malformación complicada por hidrocefalo. Ausencia de bulbos, cintillas y surcos olfatorios con patrón complicado de circunvoluciones.

TABLA III

DISTRIBUCION SEGUN EDAD DE GESTACION, PESO, TALLA,
PERIMETRO CEFALICO Y SEXO

CASO	SEMANAS	PESO (g)	TALLA (cm)	PERIMETRO CEFALICO (cm)	SEXO
1	37	2.170	46	27	F
2	36	1.600	45	25	F
3	40	4.400	55	34	F
4	36	2.100	45	35	F
5	41	4.375	56	46	M
6	21	475	29	17	M

TABLA IV
MALFORMACION CEREBRO - FACIAL

Facies	Holoprosencefalia alobar	Holoprosencefalia semilobar	Holoprosencefalia lobar o aplasia olfatoria	Total
Tipo I (Ciclopía)	1	—	—	1
Tipo II (Etmocefalia)	—	—	—	—
Tipo III (Cebocefalia)	1	1	—	2
Tipo IV (Labio hendido medial)	1	—	—	1
Tipo V (Labio hendido lateral)	—	—	2	2
TOTAL	3	1	2	6

DISCUSION

Las malformaciones congénitas son relativamente comunes y ocurren con una frecuencia estimada de 1 - 6% de recién nacidos (7, 22, 28), grupos donde constituyen una de las causas más frecuentes de muerte neonatal (22). Las malformaciones más comunes son las del SNC y sistema cardiovascular (18, 28). Los defectos del metabolismo, raros si se consideran aisladamente, son en conjunto, relativamente frecuentes y más frecuentes aún son los desórdenes cromosómicos (28). Desde la antigüedad las teorías etiológicas de las malformaciones congénitas incluyeron trastornos mecánicos, embriológicos y enfermedades fetales, además de causas sobrenaturales, a veces diabólicas (3). Posibles hibridaciones consideradas críticamente por las leyes Mosaica y Cristiana, se convirtieron en una teoría muy peligrosa para los padres de criaturas monstruosas, como puede deducirse de la historia del nacimiento en 1641 de un cerdo ciclope en la colonia norteamericana de New Haven y del castigo de muerte infligido a G. Spencer, sirviente tuerto a quien se le atribuía la paternidad del "maléfico" producto que fue "previamente flagelado y atravesado por espada ante su vista" (32).

Los conceptos de la teoría genética de las malformaciones se originaron en el siglo XVI, pero sólo se desarrollaron a partir del descubrimiento en 1900 de las Leyes

de Mendel, por Correns y De Vries. Algunos mecanismos teratogénicos sugeridos incluyen las mutaciones, aberraciones cromosómicas, interferencias mitóticas y de ácido nucleico y alteraciones enzimáticas y fisicoquímicas a nivel de células precursoras (34). Plomo, narcóticos, metadona, alcohol, cafeína y anticonvulsivos han demostrado ser potencialmente teratógenos a través de los machos (16).

Durante los años 1984-1987 ocurrieron 12.878 nacimientos en el Hospital Dr. Adolfo Pons del IVSS de Maracaibo y se registraron seis (6) casos de **Holoprosencefalia** para una incidencia general del 0,04%. En la serie de malformaciones congénitas de la maternidad Concepción Palacios, Caracas, en un período de 5 años se tabularon 5 casos en un registro de 209.000 partos y una incidencia del 0,02% (20). Duckett, Gorling y col. (16, 19), estimaron la incidencia de esta malformación en 1×10.000 y 1×16.000 nacimientos vivos; en Latinoamérica el ECLAMC da cifras de 1,3 a 4,6 por 10.000 nacimientos, como incidencia general de síndrome malformativo mediofacial (7). Seis casos para 12.878 nacimientos representan una incidencia elevada de **holoprosencefalia** en nuestra comunidad.

La edad materna promedio fue de 23 años, la menor de 19 años y la mayor de 30 años. Hubo dos casos en madres primigestas y dos en tercera gesta, mientras hubo 1 caso en segunda y cuarta gesta respectivamente.

En malformaciones del SNC, edad materna y paridad se han relacionado contradictoriamente. Uno de nosotros (AAM) ha encontrado cerca de un 70% de casos de una serie de anencefálicos en madres menores de 30 años, con mayoría en primera y segunda gestas (1).

La **ciclopía** era conocida en la antigüedad. En la tierra de los cíclopes Homero puso a prueba la determinación de Ulises de regresar a Itaca, haciéndolo luchar con el gigante Polifemo, quien tenía una espantosa malformación facial (3). El mito de una raza de gigantes cíclopes pudo originarse del nacimiento ocasional de niños cíclopes macrosómicos. El conocimiento moderno de las malformaciones se originó a principios del siglo XIX con los trabajos de Etienne St. Hilaire y su hijo Geoffroy, quien en 1832 relacionó ciclopía con etmo y cebocefalia, términos acuñados por el mismo. Posteriormente en 1882, Kundrat (23, 25), documentó 11 casos de la malformación y profundizó en la variante de labio hendido medio y defecto premaxilar (13, 31). El caso N° 2 de nuestra serie, era un mortinato femenino cíclope, la forma mas severa del síndrome, o tipo I, en las categorías malformativas faciales de DeMyer y col. (16). El producto se caracterizó por ojo único, limitado por abertura romboidal con doble sistema de hendiduras palpebrales y proboscis frontal. La **ciclopía** con incidencias variable de $1/40.000$ y $1.100.000$ en algunas series (20, 31), ha sido encontrada frecuentemente en animales, especialmente en el cerdo (29). Se ha observado en carneros de madres alimentadas con *Veratrum Californicum* (21, 31) y puede ser producida experimentalmente con productos químicos, dosis alta de vitamina A y Radiaciones X (16, 23). Se cree que la

producción experimental de la anomalía corresponde a una respuesta que cualquier embrión es capaz de originar ante su ambiente particular (29). Por otra parte agentes teratogénicos distintos, actuando en la misma etapa del desarrollo, son capaces de producir la misma malformación (23), encontrándose que estímulos que podían producir cíclopes en un momento dado producían duplicación parcial o completa de estructuras y formación de mellizos unidos o separados si actuaban ligeramente más tarde. La presencia en los cíclopes de un ojo central con grados variables de separación es consecuencia de una falta de inducción del crecimiento del proceso fronto-nasal y de los huesos de la nariz. La ausencia de los huesos etmoides, cornetes, lacrimales, parte de esfenoides y premaxilar sería secundaria a la presencia de una órbita central (25, 29). La ciclopía puede ocurrir en gemelos y asociarse a casos de anencefalia, hidrocefalia, cebocefalia, espina bífida, onfalocele, situs inversus, hernia diafragmática, paladar y/o labio hendido y agenesia renal y suprarrenal (18, 24, 31). En algunos casos se ha demostrado trisomía D ó anomalía del cromosoma 18. En las variantes muy raras de ciclopía Hipognatus falta la proboscis y hay una mandíbula rudimentaria y una cavidad bucal pequeña (29).

Estudiamos dos casos de **cebocefalia**, o anomalía facial tipo III en las categorías de DeMyer, los dos productos, hijos de una misma madre, nacieron el mismo año con intervalo de siete meses y 10 días. La madre de 23 años, tenía 2 abortos previos y antecedentes diabéticos por línea paterna. En ambos casos, la malformación facial se caracterizó por nariz rudimentaria parecida a una proboscis, con orificio nasal único y ciego. En un caso había **holoprosencefalia alobar** y en el otro **holoprosencefalia semilobar** sin surcos ni circunvoluciones cerebrales (Agiria). En los dos había ausencia de bulbos y tractos olfatorios. El término **cebocefalia** es a menudo usado para incluir indistintamente casos de etmocefalia y cebocefalia (31). En la etmocefalia, una variante muy rara de la que no tenemos ejemplos en la serie, los ojos y las órbitas están separados, la nariz está ausente y la proboscis que puede ser múltiple, se ubica entre los ojos (19). La **cebocefalia** deriva su nombre de una supuesta semejanza con la cara de un mono platirrino, de la familia de los Cébidos, con nariz ancha y aplastada y ha sido reportado en un hospital de Indiana con una frecuencia de 1 x 16.000 nacimientos (13). La malformación ocasionalmente se ha encontrado asociada a la anencefalia (10, 24).

El caso 1 de nuestra serie correspondió a la categoría IV de DeMyer y era un producto femenino de madre epiléptica tratada con anticonvulsivantes durante el embarazo. La facies se caracterizó por anoftalmia bilateral, con hipotelorismo, nariz aplanada y labio hendido medio; la muerte por hemorragia pulmonar se produjo a las seis (6) horas. Los pacientes de las categorías malformativas faciales I - IV de DeMyer no tienen potencial de desarrollo y usualmente mueren dentro del primer año de vida (15).

En nuestros casos de **ciclopía**, **cebocefalia** y **labio hendido medio**, la malformación cerebral consistió en holoprosencefalia alobar con atrofia cerebral severa e hidro-

cefalia comunicante. La **holoprosencefalia alobar** está representada por un prosencéfalo monoventricular u holoserio y se corresponde a la falla de la diferenciación normal de vesículas telencefálicas. Los encéfalos compartieron las siguientes características: Fusión completa de ambos hemisferios cerebrales, agenesia de cuerpo calloso, septum pellucidum y pilares anteriores del fornix, con fusión de estructuras diencefálicas y aplasia olfatoria. Anomalías profundas de la cara usualmente se asocian a casos de **holoprosencefalia alobar** cuya significación diagnóstica se afirma con la expresión "la cara predice al cerebro" (15). A veces malformaciones faciales severas se han acompañado de alteraciones cerebrales leves (31) y casos de **holoprosencefalia alobar** pueden ser vistos sin cara diagnóstica, "el cerebro no predice la cara" (15).

El grupo menos severo de dismorfia facial, labio hendido uni o bilateral con hipotelorismo, corresponde a la facies rudimentaria intermaxilar, tipo V de DeMyer. Se asocia usualmente a **holoprosencefalia lobar** (19, 25), caracterizada por aplasia olfatoria o ausencia de bulbos y cintillas olfatorias. La aplasia puede ser uni o bilateral. En la serie de Lemire y col. (25), en 36 casos de esta malformación, 24 (66%) fueron bilaterales y 12 (33%) unilaterales. Los casos 4 y 5 de nuestra serie presentaron labio hendido unilateral con hendidura palatina e hipotelorismo y el encéfalo se caracterizó por ausencia de surcos, cintillas y bulbos olfatorios. En el caso N° 5, se evidenció hidrocefalia no comunicante condicionada por estenosis congénita del acueducto de Silvio, condición que también se ha visto asociada con holoprosencefalia semilobar (26); en el caso N° 4 se observó agenesia de la comisura blanca anterior e hipoplasia hipocampal. En ambos casos se encontró un bazo accesorio y fusión pancreatoesplénica. Se ha descrito poliesplenia en productos arrinencefálicos de madres diabéticas (2). La asociación a displasia suprarrenal, estenosis ureteral, vagina doble y polidactilia y algunos antecedentes patológicos y consanguinidad en abuelos paternos, trastornos mentales y polidactilia en estos casos, sugieren también la posibilidad de alteraciones cromosómicas; sin embargo en la literatura la asociación del complejo malformativo mediofacial con anomalías extracraneales atribuidos a anomalías cromosómicas ha sido interpretada en forma contradictoria (7, 12, 14, 31).

La incidencia de aplasia olfatoria es de 1 x 2.500 nacimientos (13). Coincidimos con otros autores (7, 25), en que existe un subregistro de casos determinado probablemente por la escasa repercusión clínica que los caracteriza y por representar usualmente hallazgos ocasionales de autopsia. La búsqueda dirigida de este tipo de malformación cerebral en casos de labio hendido con o sin hipotelorismo posiblemente arrojaría una cifra más cercana a la realidad.

Hidrocefalia por estenosis de acueducto, anomalías de sistemas urogenital y endocrino, poliesplenia ó fusión pancreatoesplénica se sumaron a un espectro malformativo cerebrofacial proteiforme para caracterizar nuestra serie holoprosencefálica cuya incidencia aparece significativamente elevada en la muestra estudiada. Sugerimos adecuar consulta prenatal, aporte dietético y un consejo genético bien dirigido en casos de

riesgo. Evaluaciones hormonales y ecográficas, técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal de malformaciones del SNC (s, e, s), permitirán detectar y resolver tempranamente la anomalía.

ABSTRACT

Holoprosencephaly (arhinencephaly): morphologic spectrum in six (6) autopsy cases.

Avila Mayor A. (Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Dr. Adolfo Pons, I.V.S.S., Maracaibo, Venezuela), Cardozo J., Ilukewitz V., Gamero de R. M., Avila H. R. Invest Clin 29(4): 175-194, 1988.

The holoprosencephaly malformative syndrome (Arhinencephaly) is characterized by brain and face anomalies of different severities. It is a consequence of the prosencephalon incomplete morphogenesis and deficiency in the development of the facial midline. Its etiopathogenesis has been attributed to genetic, toxic, metabolic, infectious and parasitic factors. Six autopsy cases studied at the Hospital Dr. Adolfo Pons (IVSS) in Maracaibo during the 1984-1987 period are described. The overall incidence of the malformation was 0,04% for 12.878 births. The mother age average was 23 years. The serie was characterized by a protean cerebro facial malformative spectrum: 4 cases corresponded to severe brain anomalies, 3 of them with alobar holoprosencephaly and 1 with semilobax holoprosencephaly. The encephali share the following features: brain hemispheric fusion, agenesis of corpus callosum, septum pellucidum and frontal pillars of the fornix, fusion of diencephalic structures and olfactory aplasia. Facial malformation in 2 cases were type III of DeMyer categories (cebocephaly), born from the same mother during the same year, 2 cases were type V (lateral harelip), 1 case was type I (cyclopy) and 1 case was type IV (medial harelip). Cases of olfactory aplasia were associated with hidrocephalus due to stenosis of the aqueduct of Sylvius, acsory spleen and/or pancreatosplenic fusion, suprarenal dysplasia, ureteral stenosis, double vagina and polydactilia. These anomalies suggest chromosomic alterations, but its association has been variously interpreted in the literature. Apparent subregistration of olfactory aplasia stimulate seeking of this brain anomaly, in case of harelip with or without hypotelorism. We suggest proper pre-natal consultation, dietetic apportation and well guided genetical counseling to high risk cases. Hormonal evaluations and echography will allow to detect and solve the anomaly at an early stage.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AVILA MAYOR A, FERRER de O.E., SEVILLA R.: Anencefalia en el Hospital Dr. Adolfo D'Empaire de Cabimas. Acta Médica Venezolana. 31: 13-25, 1984.
- 2- BARR M., BURDI A.R.: Arhinencephaly and polysplenia syndrome associated with maternal diabetes mellitus. Teratology 17: 20, 1978.
- 3- BARROW M.V.: A brief history of teratology to the early 20th century. Teratology 4: 119-130, 1971.

- 4- BENAWRA R., MANGURTEN H., DUFFETT R.: Cyclopia and other anomalies following maternal ingestion of salicylates. *The Journal of Pediatrics* 1069-1071, 1980.
- 5- BLACKWELL D.E., SPINNATO J.A., HIRSCH G. et al: Antenatal ultrasound diagnosis of holoprosencephaly: a case report. *Am J Obs & Gynecol* 143: 848-850, 1982.
- 6- BROCK D.J., SUTCLIFFE R.G.: Alphafeto protein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2: 197-199, 1972.
- 7- CASTILLA E., VILLALOBOS H.: Malformaciones congénitas. Estudio de malformaciones asociadas. *Epidemiología*. pág. 191. Unidad de Genética, LUZ. Maracaibo, Venezuela. 1977.
- 8- CAMPBELL S., PRYSE DAVIS J., COLTART T. et al: Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet* 1: 1065-1068, 1975.
- 9- COHEN M.M., JERASEK J.E., GUZMAN R.T., GORLIN R.J. et al: Holoprosencephaly and facial dysmorphia: nosology, etiology and pathogenesis. *Birth Defects* 7: 125-135, 1971.
- 10- CHAURASIA B.D., DHARKER S.R.: Cebo-anencephaly. *Ind Anat Anz Bd* 140/5: 514-519, 1976.
- 11- DEKABAN A.S.: Arhinencephaly in an infant born to a diabetic mother. *J Neuropath and Exp Pathol* 18: 620-626, 1959.
- 12- DE GROUCHY J., TURLEAU C.: Atlas de las enfermedades cromosómicas. p. 160. Ed Marín SA. España, 1978.
- 13- DeMYER W.: Holoprosencephaly (cyclopia-arhinencephaly). *Handbook of Clinical Neurology*. p. 431. Vinken-Bruyn Eds, Amsterdam. Vol 38, 1977.
- 14- DeMYER W., ZEMAN W., PALMER C.: Familiar alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate. *Neurology* 13: 913-918, 1963.
- 15- DeMYER W., ZEMAN W., PALMER C.: The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrics* 34: 256-263, 1964.
- 16- DUCKETT S.: Neuropathological aspects. I congenital malformations. En *Brain dysfunctions in children. Etiology, diagnosis and management*. p. 17. Perrt Black, Raven Press, New York, 1981.
- 17- FRIEDE R.: *Development Neuropathology*. p. 280. Springer-Verlag, New York, 1975.

- 18- FITCH N., SROLOVITZ Y., GUTTMAN F.: Absent left hemidiaphragm, arhinencephaly and cardiac malformations. *J Med Genetics* 15: 399-401, 1978.
- 19- GORLIN R.J., PINDBORG J.J., COHEN M.M.: Holoprosencephaly and facial dismorphic syndromes. *Syndromes of the head and neck*. p. 356. Second Edition, 1976.
- 20- GRANADILLO de C.L., NEUMAN S.M., ORTIZ de M., ALEZARD L.: Incidencia de enfermedades genéticas y malformaciones congénitas en 5134 historias de recién nacidos y mortinatos. *Rev Obs y Gin Ven* 41: 15-22, 1981.
- 21- JASO R., BAUTHELIER G., JASO E.: Síndromes pediátricos dismorfogénicos. p. 437. Ed Norma SA, Madrid, 1982.
- 22- KENNEDY W.P.: Epidemiologic aspects of the problem of congenital malformations. *Birth Defects* 3: 1-18, 1967.
- 23- LARROCHE J.: Malformations of the nervous system. En *Greenfield's Neuropathology* 4th Edition. p. 409. John Wiley & Sons. 1986.
- 24- LEMIRE R., COHEN M., BECKWITH J. et als: The facial features of holoprosencephaly in anencephalic human specimens. *Teratology* 23: 297-303, 1981.
- 25- LEMIRE R., LOESER J., LeEECH R., ALVORD E.: Holoprosencephaly (arhinencephaly) normal and abnormal development of the human nervous system. p. 215. Hagerstown, Harper & Row, 1975.
- 26- NARBONA GARCIA J., GONZALEZ CAMPORA R.M., SANTANA MONINO M., MARTIN M.C.: Particularites clinique et anatomiques dans un cas d'holoprosencephalie. Reunión de la Societe de Neurologie Infantile. Le Baule - France. Sep-Oct, 1978.
- 27- PATAU K., SMITH D.W., THERMAN E. et als: Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1: 381-393, 1960.
- 28- POLANI P.E.: The incidence of development and other genetic abnormalities. En: Persaud TVN. *Problems of birth Defects*. p. 59. University Park Press, Baltimore, 1977.
- 29- POTTER E.L., CRAIG J.M.: *Pathology of the fetus and the infant*. p. 530. Ed. 3. Year Book Medical Publishers Inc, Chicago, 1975.
- 30- SMITH D.W.: *Atlas de malformaciones somáticas en el niño*. 2da. Edición. g. 366. Editorial Pediátrica, Barcelona, 1978.
- 31- WARKANY J.: Cyclopiarhinencephaly series congenital malformations. p. 201. Year Book Med Pubs Inc Chicago, 1971.

Holoprosencefalia (arrinencefalia)

- 32- WARKANY J.: Congenital malformations in the past. *J Chron Dis* 10: 84-96, 1959.
 - 33- WIGGLESWORTH J.S.: Perinatal pathology. Vol. 15 in the series *Majors Problems in Pathology*. p. 249. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1984.
 - 34- WILSON J.G.: Mechanisms of teratogenesis. *Am J Anat* 136: 129-132, 1972.
 - 35- YAKOVLEV P.: Pathoarchitecture studies of cerebral malformations. *J Neuro-path Exp Neurology* 18: 22-55, 1959.
-