



# Sintelencefalia en una recién nacida

## Syntelencephaly in a newborn

Patricio García-Espinosa,\* Estefanía Villareal-Garza\*

\* Servicio de Neurología en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, México.

### RESUMEN

**Introducción:** La sintelencefalia es una malformación del cerebro anterior, la cual es una variante de holoprosencefalia. Se han publicado pocos casos en la literatura latinoamericana. **Presentación del caso:** Paciente femenino, hija de madre diabética. Se hace diagnóstico de holoprosencefalia a las 21 semanas de gestación. Al nacimiento también se detectó labio y paladar hendido, pie equino varo, ectasia pielocaliceal bilateral y cardiopatía congénita compleja. Por esta última, la paciente fallece en la primera semana de vida. Mediante resonancia magnética se identificaron las imágenes compatibles con sintelencefalia. **Conclusiones:** Los pacientes con sintelencefalia y que, además, tienen otras múltiples enfermedades congénitas tienen un pronóstico desfavorable. Su manejo debe ser multidisciplinario, incluyendo especialistas de Genética.

**Palabras clave:** Holoprosencefalia, recién nacido, sintelencefalia, cardiopatía congénita, labio y paladar hendidos.

### ABSTRACT

**Introduction:** Syntelencephaly is a forebrain malformation, which is a variant of holoprosencephaly. Few cases have been published in the Latin American literature. **Case presentation:** Female newborn, daughter of a diabetic mother. Diagnosis of holoprosencephaly is made at 21 weeks' gestation. At birth, cleft lip and palate, clubfoot, bilateral pyelocaliceal ectasia, and complex congenital heart disease were also detected. Because of the latter, the patient died in the first week of life. Magnetic resonance images compatible with syntelencephaly were identified. **Conclusions:** Patients with syntelencephaly and other congenital multiples have a poor prognosis. Its management should be multidisciplinary, including Genetics specialists.

**Keywords:** Holoprosencephaly, newborn, syntelencephaly, congenital heart disease, cleft lip-palate.

## INTRODUCCIÓN

Se reconoce a la holoprosencefalia (HPE) como la anomalía morfológica más común durante el desarrollo del cerebro anterior (también conocido como prosencéfalo), siendo su prevalencia en 1/10,000 nacimientos. La falla completa o incompleta de la división estructural del cerebro en la tercera o cuarta semana de gestación, da lugar a la formación incompleta de ambos hemisferios y de estructuras cerebrales profundas, tractos olfatorios y ópticos.<sup>1-3</sup>

El espectro clínico es amplio, teniendo desde la muerte fetal hasta pacientes que llegan a la edad adulta, pero con deterioro cognitivo importante. El espectro clínico corresponde a los diferentes subtipos: alobar, semilobar, la variante interhemisférica media (MIH o sintelencefalia) y la septopreóptica.<sup>4</sup> La HPE se asocia con anomalías faciales o craneales (agenesia premaxilar, ciclopía, cebocefalia) y sistémicas (cardiopatías congénitas, polidactilia, defectos urogenitales y vertebrales).<sup>5,6</sup>

**Correspondencia:** Patricio García-Espinosa, E-mail: patricio.garciaes@uanl.edu.mx

**Citar como:** García-Espinosa P, Villareal-Garza E. Sintelencefalia en una recién nacida. Rev Mex Pediatr. 2021; 88(5): 204-208. <https://dx.doi.org/10.35366/103902>

Su etiología es considerada heterogénea, ya que se ha relacionado con problemas genéticos, puesto que va desde casos en los que la HPE forma parte de un síndrome, o bien, defectos aislados,<sup>4</sup> pero también se considera que puede ser multifactorial, particularmente asociada a diabetes gestacional.<sup>1,7-9</sup>

La sintelencefalia es una de las variantes menos frecuentes de la HPE, en la cual se involucra la convexidad frontal alta y una fisura interhemisférica deficiente (motivo por el cual recibe su otro nombre, variante interhemisférica media). Por la falta de división de la porción frontal posterior y parietal de los hemisferios, su resultado es hipoplasia o aplasia del tubo neural.<sup>10-12</sup>

El objetivo de presentar el caso de una recién nacida con sintelencefalia tiene la finalidad de favorecer el reconocimiento de la variante menos común de la holoprosencefalia.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino nacida a las 38.1 semanas de gestación. Su madre de 32 años, nacida en Oaxaca, México, con bachillerato concluido, actualmente residente en Monterrey, Nuevo León, México, de religión protestante. Se negaron antecedentes de alcoholismo, tabaquismo, uso de drogas o tatuajes. Sin embargo, tenía ocho años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 tratada con metformina e insulina rápida, e insulina NPH, además de hipertensión arterial sistémica, tratada con alfametildopa. El padre de 36 años, nacido en Oaxaca, con preparatoria completa, trabajador de empresa metalúrgica, sin antecedentes personales de importancia, de religión protestante, niega alcoholismo, tabaquismo, uso de drogas o tatuajes. Ambos tenían un hijo de cuatro años, aparentemente sano. No se identificó consanguinidad o endogamia, o antecedentes familiares de labio/paladar hendido o de cardiopatía congénita.

La paciente fue producto de segunda gestación, con ingesta de hierro y ácido fólico desde la primera semana de embarazo y con adecuado seguimiento prenatal (18 consultas y realización de cuatro ultrasonidos). En la semana 21 se realiza el diagnóstico de HPE por ecografía en un centro privado, motivo por el cual se realiza referencia a nuestro centro.

Se realizó cesárea a las 38 semanas de gestación. Al nacer presentó llanto y respiración espontánea, frecuencia cardíaca mayor a 100, escala Apgar 8/9, peso 2,900 gramos, 45 cm de longitud, 32 cm de circunferencia cefálica. A la EF presentaba labio y paladar hendidos, y pie equino varo, como únicas alteraciones.

Debido al diagnóstico de HPE, inmediatamente posterior a su nacimiento se tomaron imágenes de resonancia magnética, que revelaron anomalías de la línea media caracterizadas por fusión interhemisférica parcial de los lóbulos frontales, asociada con la ausencia de la rodilla del cuerpo calloso, que tiene una longitud de 24.4 mm, cuerpo de 2.3 mm y esplenio de 3.1 mm, condicionando disminución de la amplitud de los huecos frontales, pero con núcleos grises conservados (*Figura 1*).

A los dos días de nacimiento, un ultrasonido renal demostró ambos riñones disminuidos de tamaño, aumento de ecogenicidad en corteza y ectasia pielocalicial bilateral. Por desaturación de oxígeno persistente se efectuó ecocardiograma, encontrando corazón univentricular, con válvula auriculoventricular única y atrésica, comunicación interventricular, trasposición de grandes vasos, estenosis valvular pulmonar grave y persistencia de conducto arterioso.

Ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos por continuar con saturación de oxígeno entre 58-75%, sin datos de dificultad respiratoria, pero con cianosis generalizada y soplo audible grado 2. Luego de dos semanas en cuidados intensivos presentó bradicardia y posteriormente paro cardiorrespiratorio. Fallece por choque cardiogénico.

Es conveniente señalar que el cribado o tamiz metabólico neonatal reportó elevación de 17-hidroxiprogesterona, y que no se llevó a cabo el abordaje desde el punto de vista genético.

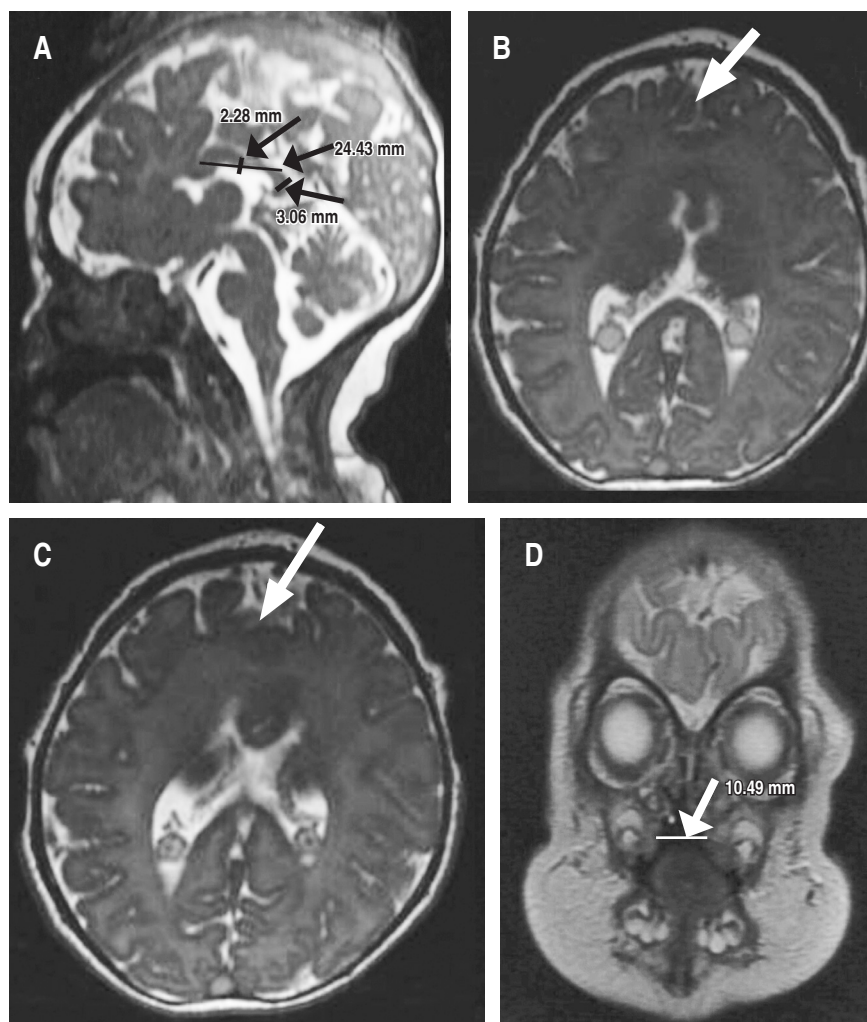
## DISCUSIÓN

En 1987, DeMyer clasificó a HPE en tres variantes, de acuerdo con su gravedad: alobar, semilobar y lobar. A las cuales posteriormente se agregó la variante interhemisférica media, así como la septopreóptica o displasia septopreóptica.<sup>12,13</sup>

La variante alobar es considerada la de peor pronóstico, con una completa o casi completa falta de separación de los hemisferios cerebrales, un único ventrículo en el prosencéfalo y, usualmente, con comunicación con la cisterna dorsal. Los pacientes con ésta pueden presentar hipotonía y convulsiones al nacer. Por su parte, en la variante semilobar, los hemisferios anteriores no se separan y son pequeños; además los cuernos frontales de los ventrículos laterales y la porción anterior del cuerpo calloso, por lo general, están ausentes. En estos pacientes las malformaciones faciales son pocas o no existen, pero tiene retraso en el desarrollo, principalmente en las habilidades motoras. Mientras

**Figura 1:**

Sintelencefalia demostrada por resonancia magnética nuclear. **A)** Ausencia de la rodilla del cuerpo calloso, este cuenta con un tamaño de 24.4 mm (normal  $5.1 \pm 1.0$  mm), cuerpo de 2.3 mm ( $2.3 \pm 0.6$  mm) y esplenio de 3.1 mm (normal  $3.7 \pm 0.6$  mm), lo que condiciona una disminución en la amplitud del receso frontal, cerebelo y tallo encefálico de morfología e intensidad preservada. Sistema infratentorial y espacio subaracnoideo normal. **B y C)** Anormalidades de línea media caracterizadas por fusión parcial de los lóbulos frontales. **D)** Ausencia en la fusión del paladar duro que comunica con la cavidad nasal derecha, ausencia de fusión de labio superior derecho, defecto de 10.5 mm. **Nota:** estudio realizado el día del nacimiento de la paciente.



que la variante lobar es la menos grave; únicamente las porciones más rostrales/ventrales de la neocorteza no están separadas y, el *rostrum* y el *genu* del cuerpo calloso pueden estar ausentes.

La sintelencefalia es una variante menos grave que las descritas previamente, y con anatomía diferente. La regiones menos separadas se localizan basalmente en el cerebro anterior. Lo que falla en separarse son las porciones frontales y parietales del lóbulo frontal; además, el cuerpo calloso usualmente está ausente, mientras que la rodilla y esplenio están formados. Por último, en la variante septopreóptica hay una ausencia completa del *septum pellucidum*, hipoplasia de los nervios y quiasma óptico.<sup>14-16</sup>

La HPE ocurre durante la cuarta o quinta semana de gestación. En este periodo, la más anterior de las tres vesículas cerebrales primarias tiene una división

horizontal formando el telencéfalo (que dará lugar a los hemisferios cerebrales y a los ventrículos laterales) y en diencéfalo (que formará tálamos, neurohipófisis y tercer ventrículo). A esta división se denomina clivaje y, cuando falla, origina cualquiera de las diferentes HPE.<sup>17</sup>

Como se mencionó, la etiología de HPE puede ser genética o multifactorial. De esta última, la más frecuente es por embriopatía diabética, la cual se asocia a malformaciones del sistema nervioso central, incluyendo a la anencefalia, encefalocele y HPE, así como a malformaciones craneofaciales (microsomia hemifacial, microtia, labio y paladar hendidos). Además, se ha relacionado a malformaciones cardiovasculares y esqueléticas.<sup>18-24</sup> Lo anterior resulta relevante para el caso de la paciente que presentamos por el antecedente materno de diabetes mellitus de ocho años de duración,

y porque además de la HPE, se identificó una cardiopatía cardíaca compleja, defectos genitourinarios y anomalías orofaciales.

Con respecto a la posible etiología genética, en el año 2010, Kagan y colaboradores<sup>25</sup> reportaron que 65.9% de fetos con HPE contaban con cariotipo alterado, de los cuales 86% correspondieron a trisomía 13 o síndrome de Patau. En Argentina, Petracchi y su equipo,<sup>26</sup> en 2011, informan una prevalencia de hasta 43% de trisomía 13, como la causa más común HPE; señalando que los pacientes también presentaban microftalmia, anoftalmia, labio y paladar hendidos, polidactilia y pie en balancín. También la HPE se ha asociado con las trisomías 18, 21 y 22.<sup>27</sup>

También se ha estudiado que hasta en 25% de las HPE puede identificarse una mutación genética, y de los genes implicados son principalmente a *ZIC2* (gen involucrado en el desarrollo del cerebro anterior), *SHH*, *SIX3*, *FGFR1* y *FGF8*. Otros genes que aún no tienen un rol definido son *PTCH1* y *TGIF1*.<sup>27,28</sup> Por último, debe tenerse en cuenta que las HPE puede ser parte de los siguientes síndromes: delección 13q, 18p, SLOS, Hartsfield, Steinfeld, Culler-Jones.<sup>27,29</sup>

## CONCLUSIONES

La sintelencefalia, cuando aparece de forma aislada, puede hacer que los pacientes tengan pronóstico favorable, pero se ensombrece cuando se acompaña de otras malformaciones mayores. Por lo anterior, el manejo deberá ser multidisciplinario, poniendo especial atención en la participación de especialistas de Genética.

## REFERENCIAS

- Gropman AL, Muenke M. Holoprosencephaly. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. New York, NY: Wiley-Liss, Inc; 2005. pp. 279-296.
- Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 8.
- Grinblat Y, Lipinski RJ. A forebrain undivided: unleashing model organisms to solve the mysteries of holoprosencephaly. *Dev Dyn*. 2019; 248(8): 626-633.
- Roessler E, Vélez JI, Zhou N, Muenke M. Utilizing prospective sequence analysis of *SHH*, *ZIC2*, *SIX3* and *TGIF1* in holoprosencephaly probands to describe the parameters limiting the observed frequency of mutant gene-gene interactions. *Mol Genet Metab*. 2012; 105(4): 658-664.
- Lachawan F, Solomon BD, Roessler E, El-Jaick K, Domené S, Vélez JI et al. Clinical spectrum of *SIX3*-associated mutations in holoprosencephaly: correlation between genotype, phenotype and function. *J Med Genet*. 2009; 46(6): 389-398.
- Orioli IM, Amar E, Bakker MK, Bermejo-Sánchez E, Bianchi F, Canfield MA et al. Cyclopia: an epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011; 157C(4): 344-357.
- Johnson CY, Rasmussen SA. Non-genetic risk factors for holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010; 154C(1): 73-85.
- Summers AD, Reefhuis J, Taliano J, Rasmussen SA. Nongenetic risk factors for holoprosencephaly: An updated review of the epidemiologic literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018; 178(2): 151-164.
- Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid hormones, t3 and t4, in the brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 40.
- Rajalakshmi PP, Gadodia A, Priyatharshini P. Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly: A rare midline malformation. *J Pediatr Neurosci*. 2015; 10(3): 244-246.
- Takanashi J, Barkovich AJ, Clegg NJ, Delgado MR. Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly associated with diffuse polymicrogyria. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 394-397.
- Lewis AJ, Simon EM, Barkovich AJ, Clegg NJ, Delgado MR, Levey E et al. Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly: a distinct cliniconoradiologic subtype. *Neurology*. 2002; 59(12): 1860-1865.
- DeMyer W. Holoprosencephaly (cyclopia-arhinencephaly). In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of clinical neurology. Revised series*. 6th edition. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1987. pp. 225-244.
- Hahn JS, Barnes PD, Clegg NJ, Stashinko EE. Septo-optic holoprosencephaly: a mild subtype associated with midline craniofacial anomalies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(9): 1596-1601.
- Barkovich AJ, Fram EK, Norman D. Septo-optic dysplasia: MR imaging. *Radiology*. 1989; 171(1): 189-192.
- Hahn JS, Barnes PD. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: refining the spectrum of the midline malformation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010; 154C(1): 120-132.
- Huang J, Wah IYM, Pooh RK, Choy KW. Molecular genetics in fetal neurology. *Semin Fetal Neo Med*. 2012; 17: 341-346.
- Clapés S, Fernández T, Suárez G. Oxidative stress and birth defects in infants of women with pregestational diabetes. *MEDICC Review*. 2013; 15(1): 37-40.
- Joslin EP. *Treatment of diabetes mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1923.
- Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA*. 1991; 265(6): 731-736.
- Zhao Z, Reece EA. New concepts in diabetic embryopathy. *Clin Lab Med*. 2013; 33(2): 207-233.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998; 21(4): 518-524.
- Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet*. 2004; 7(2-3): 76-94.
- Alfonso I, Papazian O, Sinisterra S. Malformaciones cerebrales en el recién nacido: holoprosencefalia y agenesia del cuerpo calloso. *Rev Neurol*. 2003; 36: 179-184.
- Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36(1): 10-14.
- Petracchi F, Crespo L, Michia C, Igarzabal L, Gadow E. Holoprosencephaly at prenatal diagnosis: analysis of 28 cases

- regarding etiopathogenic diagnoses. *Prenat Diagn.* 2011; 31(9): 887-891.
27. Kruszka P, Muenke M. Syndromes associated with holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018; 178(2): 229-237.
28. Dubourg C, Carré W, Hamdi-Rozé H, Mouden C, Roume J, Abdelmajid B et al. Mutational spectrum in holoprosencephaly shows that FGF is a new major signaling pathway. *Hum Mutat.* 2016; 37(12): 1329-1339.
29. Roessler E, Hu P, Muenke M. Holoprosencephaly in the genomics era. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018; 178(2): 165-174.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen.