

## Holoprosencefalia Alobar. Reporte de un caso

**Marlon Andrés López García<sup>1</sup>**

[andrews131415@gmail.com](mailto:andrews131415@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-5886-1872>

Solca Núcleo Tungurahua  
Ecuador

**Paulina Alexandra Triviño Naula**

[paulynalexia@hotmail.com](mailto:paulynalexia@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-5625-4358>

Hospital General Docente Ambato-  
Ecuador

**Daisy Maribel Gavilanes Acosta**

<https://orcid.org/0000-0001-6593-9420>

Médico Independiente  
Ecuador

**María Belén Medina Rodríguez**

[manelenmr@gmail.com](mailto:manelenmr@gmail.com)

Solca Núcleo Tungurahua  
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-1085-3317>

**María Judith Campaña Villafuerte**

[marynena\\_jth@hotmail.com](mailto:marynena_jth@hotmail.com)

Solca Núcleo Tungurahua  
Ecuador

<https://orcid.org/0009-0009-8549-375>

## RESUMEN

El trastorno cerebral congénito llamado holoprosencefalia se define por una división insuficiente de los hemisferios cerebrales durante el desarrollo fetal temprano. Esto hace que el cerebro crezca de forma incompleta o parcial, lo que puede provocar diversas anomalías faciales, así como problemas cognitivos y de neurodesarrollo. La holoprosencefalia puede variar en intensidad, desde casos leves con rasgos faciales apenas perceptibles hasta casos graves que imposibilitan la vida. Presentación de caso: se trató de una paciente de 28 años con antecedente familiar directo de cromosomopatía, que presentó producto con Holoprosencefalia Alobar a las 13.1 semanas de gestación motivo por el cual mediante consentimiento informado mutuo entre galenos y familiares deciden realizar abortus modus partus; dentro de los hallazgos se encontró producto con defecto severo de la bodega craneal. La paciente permaneció durante 48 horas y fue dada el alta en buenas condiciones clínicas y postquirúrgicas. Se concluye que en base a la evidencia la exposición prenatal a toxinas específicas, las enfermedades víricas y las anomalías genéticas son factores de riesgo de holoprosencefalia y que dependiendo de la gravedad pueden ser tratadas con cirugía, terapia ocupacional y otros tratamientos médicos y sociales.

**Palabras clave:** *dismorfismo facial; holoprosencefalia; malformación congénita.*

---

<sup>1</sup> Autor Principal

## **Alobar holoprosencephaly. Report of a case**

### **ABSTRACT**

The congenital brain disorder called holoprosencephaly is defined by insufficient division of the cerebral hemispheres during early fetal development. This causes the brain to grow incompletely or partially, which can lead to various facial abnormalities, as well as cognitive and neurodevelopmental problems. Holoprosencephaly can range in intensity from mild cases with barely noticeable facial features to severe cases that make life impossible. Case presentation: it was a 28-year-old patient with a direct family history of chromosomopathy, who presented a product with Alobar Holoprosencephaly at 13.1 weeks of gestation, which is why, through mutual informed consent between physicians and family members, they decided to perform abortus modus partus.; Among the findings, a product with a severe defect in the cranial cellar was found. The patient remained for 48 hours and was discharged in good clinical and post-surgical condition. It is concluded that, based on the evidence, prenatal exposure to specific toxins, viral diseases, and genetic abnormalities are risk factors for holoprosencephaly and that, depending on the severity, they can be treated with surgery, occupational therapy, and other medical and social treatments.

***Keywords:** facial dysmorphism; holoprosencephaly; congenital malformation.*

*Artículo recibido 10 marzo 2023*

*Aceptado para publicación: 10 abril 2023*

## INTRODUCCIÓN

La holoprosencefalia es una condición congénita que se produce debido a la falta de separación de los hemisferios cerebrales durante el desarrollo embrionario, lo que resulta en una malformación del cerebro y la cara (Flores, 2020). Esta condición puede manifestarse en una amplia gama de gravedades, desde casos leves en los que el niño presenta una nariz pequeña y ojos muy juntos, hasta casos graves en los que el niño tiene una sola cavidad cerebral y una cara muy malformada (Gen,2016). Según un estudio realizado por Roessler et al. (2018), la gravedad de la holoprosencefalia depende de la fase del desarrollo embrionario en la que se produce el fallo de la división del cerebro en dos hemisferios. La holoprosencefalia se ha relacionado con ciertas enfermedades genéticas y cromosómicas, como el síndrome de Patau y el síndrome de Down. Según una investigación desarrollada por Kowalczyk et al. (2019), se ha encontrado que el 20% de los casos de holoprosencefalia tienen una causa genética o cromosómica identificable (Kruszka,2019). Además, se ha observado que la holoprosencefalia es más común en recién nacidos de progenitorias mayores de 35 años, y bebés nacidos de padres que son parientes cercanos (CDC, 2021). Los agentes de riesgo que promueven al incremento de casos de HPE están vinculados a diabetes materna en todos sus tipos, consumo de alcohol, cannabinoides sintético, interacciones gen-ambiente, uso de tecnologías de reproducción asistida e infecciones maternas de transmisión sexual (ABE,2018).

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estima que uno de cada 10.000 recién nacidos padece holoprosencefalia. (CDC, 2021). Mientras tanto en Europa varía según la región y el estudio. Se cree que la holoprosencefalia es relativamente frecuente en Europa, con 1 a 2 casos por cada 10.000 a 20.000 nacidos vivos (Dubourg et al., 2007). Un estudio multicéntrico en Europa que analizó la prevalencia de la holoprosencefalia encontró que la incidencia variaba desde 0,48 a 3,92 por cada 10,000 nacidos vivos en diferentes regiones de Europa (Orioli et al., 2011). En otra investigación desarrollada en Italia, se encontró una prevalencia de 1,2 casos por cada 10,000 nacidos vivos (Bianchi et al., 2015). Desafortunadamente, no hay datos exactos sobre la prevalencia de la holoprosencefalia en Latinoamérica o en Ecuador debido a la falta de estudios epidemiológicos bien diseñados. Sin embargo, algunos estudios han reportado algunas cifras. Por ejemplo, en una revisión de 153 casos de

holoprosencefalia en Brasil, se encontró una prevalencia del 5,5% de todas las malformaciones cerebrales congénitas en el período de estudio (2003-2013) (Ribeiro et al., 2015). Otro estudio realizado en Colombia informó una prevalencia de 1,5 por cada 10.000 nacidos vivos (Castillo-Taucher et al., 2015). En cuanto a Ecuador, no hay datos disponibles sobre la prevalencia de la holoprosencefalia.

El diagnóstico es basado en estudios ecográficos que en la actualidad por los avances tecnológicos han permitido recibir imágenes más concretas que permiten identificar anomalías estructurales y morfológicas en fetos. Su tratamiento varía según la gravedad del caso. En algunos casos, los niños con holoprosencefalia pueden necesitar cirugía para corregir malformaciones faciales y otros problemas médicos. También pueden necesitar terapia física, ocupacional y del habla para ayudarles a desarrollar habilidades motoras y de comunicación. En los lactantes con holoprosencefalia, la terapia ocupacional puede ser especialmente beneficiosa para mejorar la motricidad fina y la coordinación, según una investigación de Solomon et al. (2020).

Se debe saber que la holoprosencefalia es una enfermedad complicada, y su pronóstico dependerá de la gravedad de sus malformaciones cerebrales y faciales. Algunos niños con holoprosencefalia tienen retrasos en el desarrollo y discapacidades intelectuales significativas, mientras que otros pueden tener vidas relativamente normales con apoyo y tratamiento adecuados. Según un estudio realizado por Khonsari et al. (2017), el pronóstico de la holoprosencefalia está fuertemente influenciado por la gravedad de la malformación facial, siendo los casos más graves los que presentan peor pronóstico. En casos leves de HPE los pacientes logran sobrevivir y se recomienda el uso de estimulación cognitiva acompañado de tratamiento psiquiátrico y psicológico para mejorar el estado anímico. (Weiss, 2018)

## **METODOLOGÍA**

El objetivo de esta revisión es describir un caso clínico de Holoprosencefalia Alobar, y proporcionar una visión general de la HPE, incluyendo su clasificación, epidemiología, causas, diagnóstico, manejo y pronóstico. Para lograr este objetivo, se utilizaron varias bases de datos y motores de búsqueda para realizar una revisión exhaustiva de la literatura científica, estos incluyeron PubMed, Medline, Google Scholar y Scopus. Las referencias bibliográficas fueron seleccionadas por su relevancia y calidad, y se utilizaron las normas APA 7 para citarlas adecuadamente en el trabajo. En la primera sección de esta

revisión, se proporciona una descripción general de la HPE, incluyendo su clasificación en función de la gravedad y la presencia de anomalías faciales asociadas. Se discuten los diferentes subtipos de HPE, incluyendo la HPE alobar, la HPE semilobar, la HPE lobar y la HPE intermedia. Además, se describen las anomalías faciales comúnmente asociadas con la HPE.

## PRESENTACION DE CASO

Paciente de 28 años de edad con antecedentes obstétricos de G3P1A1HV1, alergias no, tipificación sanguínea madre ORH+, padre ORH-, antecedentes familiares: si madre de paciente presento producto con cromosopatía que termino en aborto diferido. No refiere patologías previas, no medicación habitual, embarazo planificado bajo seguimiento de médico particular. Dentro de sus primeras ecografías reportadas se encuentra una a las 7semanas de gestación en donde se evidencio presencia de botón y saco embrionario sin novedades, sin embargo, en nuevo control ecográfico a las 13.1 semanas de gestación detectan hallazgo patológico conocido como holoprosencefalia lobar por lo que es transferida hacia casa de salud de mayor complejidad (Ilustración 1,2). Por condición médica galenos encargados del caso junto a equipo multidisciplinario y bajo autorización de paciente deciden realizar abortus modus partus.

### Ilustración N-1.

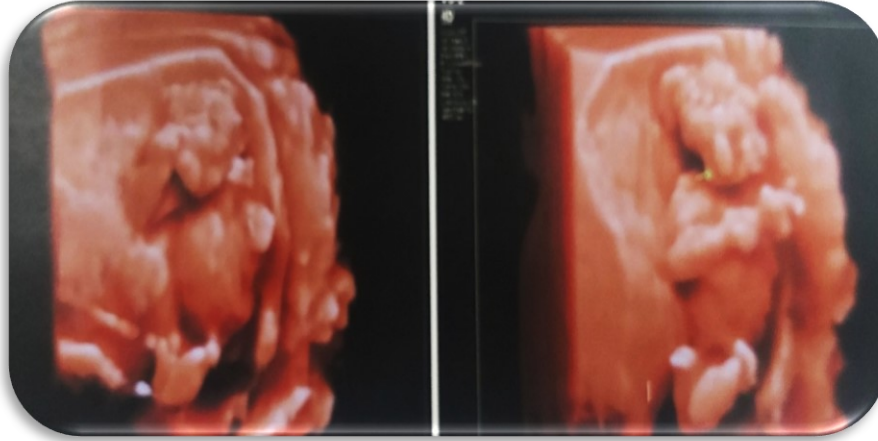
*Deformidad de la bóveda craneal con importante reducción de su volumen, ausencia casi total del parénquima encefálico supratentorial*



Obtenido de: los autores 2023

## **Ilustración N-2.**

*La fosa posterior se encuentra disminuida de tamaño con cerebelo de aspecto hipoplásico, así como también del tronco cerebral concluyendo como un caso de Holoprosencefalia alobar severa.*



**Obtenido de:** los autores 2023

Dentro de los hallazgos quirúrgicos se encontró producto con defecto severo de la bodega craneal, restos coreoplacentarios en moderada cantidad. Paciente permaneció en vigilancia durante 48 horas, posteriormente es dada de alta en buenas condiciones clínicas y postquirúrgicas.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La holoprosencefalia es una anomalía cerebral relacionada a la estructura en el desarrollo embrionario, se caracteriza por la incapacidad del cerebro anterior para separarse durante la embriogénesis temprana, específicamente durante la quinta semana del desarrollo embrionario (Kruszka, 2019). La anomalía congénita más frecuente se considera que es trisomía 13 además de variantes en los dos genes del complejo de cohesina ligado al X, CIERVO2 y SMC1A, SHH, SIX3, ZIC2, TGIF. En las personas con alteración del gen ZIC2 es menos probable que tengan las características faciales clásicas de HPE. (Pagani, 2014)

Se clasifica por el grado de fusión telencefalica como alobar, semilunar o lobar, interhemisférico medio (MIH) y septopreóptico; siendo alobar la forma más grave. (Gen, 2016). Las alteraciones congénitas relacionadas a formas alobares muestran distorsión de la anatomía cerebral normal, se puede detectar un solo ventrículo durante el primer trimestre del embarazo. A menudo se asocian anomalías extra

cerebrales, faciales y del cariotipo. En las formas semilobulares y lobares, el septum pellucidum en planos axiales no está presente y la fosa posterior suele ser normal. Las anomalías faciales son leves en las formas lobulares: se reporta la frente retraída, varios grados de hipotelorismo y la presencia de un único incisivo maxilar central. (Montaguti, 2022).

Las anomalías en la cara y en otros lugares son sus rasgos definitorios. La agenesia premaxilar, la ciclopía y la cebocefalia se encuentran entre los defectos de la cara, mientras que la transposición de las arterias principales, la polidactilia postaxial, los defectos genitales, de la columna vertebral y la reducción de las extremidades se encuentran entre los defectos no faciales (Cervantes-Flores, 2019) También Se asocia comúnmente con alteraciones como hidrocefalia, hipoplasia suprarrenal, displasia renal, quistes renales, onfalocele agenesia del cuerpo calloso, anomalía de la fosa, aplasia del vermis cerebeloso, mielomeningocele, ausencia de un bulbo olfatorio, labio hendido/ paladar hendido, malformaciones cardiovasculares, anomalías intestinales, pie zambo, microcefalia, espina bífida y endocrinopatías como displasia de la glándula pituitaria, déficit de la hormona del crecimiento y diabetes insípida. (Essa, 2018).

El diagnóstico se centra en hallazgos mediante el examen ecográfico y pruebas genéticas prenatales como: amniocentesis, pruebas citogenéticas y el análisis genético molecular cuando un feto presenta anomalías y alteraciones en el crecimiento, esta evaluación es necesaria en la prevención de la morbi-mortalidad fetal por malformaciones genéticas y estructurales. Tomando en cuenta que el examen es decisivo a las 18 semanas de gestación. (Cristina-Crenguña, 2020). En ausencia de mutaciones familiares conocidas, la primera prueba solicitada después de un diagnóstico prenatal o posnatal es un cariotipo. Dado que más de la mitad de todos los casos de están vinculados con aneuploidías. (Kruszka, 2019). En cuanto al diagnóstico diferencial la HPE alobar presenta una sola cavidad ventricular grande y ausencia de estructuras en la línea media, el diferencial principal es la hidranencefalia. En este caso hay que tomar en cuenta que en la hidranencefalia están presentes restos de algunas estructuras de la línea media. Otro diagnóstico diferencial es la ausencia de septum pellucidum y Dandy Walker polidactilia postaxial (Monteagudo, 2020).

No existe tratamiento para la HEP, el manejo se basa en frenar la sintomatología mas no las causas del trastorno. (Rodriguez, 2023) En general, la interrupción de la gestación es una opción que se debe

ofrecer a las pacientes cuando se detecta una anomalía fetal importante. En pacientes que continúan el embarazo, se sugiere que el parto debe ocurrir en un centro de atención terciaria con servicios como neonatología, neurología pediátrica y radiología. El modo de parto debe determinarse según las indicaciones obstétricas habituales y debe individualizarse según la gravedad de las anomalías cerebrales y faciales. (Monteagudo D. A., 2020). Su pronóstico depende del grado de fusión y otras malformaciones congénitas asociadas, el 3% de fetos que presentan HPE sobreviven al parto con expectativas de vida menor a los 6 meses. La mayoría de los niños con HPE a lo largo tienen un mal pronóstico. Aquí la importancia del diagnóstico prenatal temprano. (Celis, 2021)

## **DISCUSIÓN**

La holoprosencefalia es una malformación cerebral que puede tener graves consecuencias para el neurodesarrollo y el nivel de vida de los pacientes afectados. Aunque se han identificado varios agentes de riesgo para la holoprosencefalia, su etiología sigue siendo en gran parte desconocida (Dubourg et al., 2007). En este contexto, se deberá buscar explorar el vínculo entre los factores genéticos y ambientales y la aparición de la holoprosencefalia, así como evaluar la efectividad de diferentes enfoques terapéuticos para esta malformación. Se sabe que ciertos genes están asociados con esta malformación, como el gen SHH, que codifica una proteína que desempeña una función específica en la formación del cerebro durante el desarrollo embrionario (Roessler y Muenke, 2010). Además, se ha manifestado que las mutaciones en otros genes relacionados con el proceso de señalización celular también pueden contribuir al desarrollo de la holoprosencefalia (Dubourg et al., 2007). La ciencia deberá seguir profundizando y analizar la presencia de estas mutaciones en una muestra de pacientes con holoprosencefalia y evaluar su vínculo con las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se ha sugerido que ciertos factores ambientales, como la exposición a sustancias tóxicas y las infecciones durante la gestación, pueden ampliar el riesgo de desarrollo de la holoprosencefalia (Cohen et al., 2010). Finalmente, las investigaciones futuras estarán encaminadas a buscar nuevas opciones de tratamiento como terapias farmacológicas, cirugía, evaluación de la efectividad de diferentes terapias, en la mejora de las manifestaciones clínicas de la holoprosencefalia, ya que en la actualidad el tratamiento de la holoprosencefalia es multidisciplinario y depende del grado de severidad de la malformación (Roessler



y Muenke, 2010).

## **CONCLUSIONES**

Por último, es fundamental recordar que la holoprosencefalia es una enfermedad complicada y que el pronóstico puede variar significativamente en función de la gravedad de las malformaciones cerebrales y faciales. Algunos niños con holoprosencefalia tienen retrasos en el desarrollo y discapacidades intelectuales significativas, mientras que otros pueden tener vidas relativamente normales con apoyo y tratamiento adecuados. Aunque la intensidad de la afección es diferente, puede afectar significativamente el nivel de vida del niño y su familia. Es importante buscar tratamiento y apoyo adecuados para los niños con holoprosencefalia y sus familias para ayudarles a manejar los desafíos que esta condición puede presentar.

## **LISTA DE REFERENCIAS**

- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Facts about holoprosencephaly. Recuperado el 31 de marzo de 2023, de <https://www.cdc.gov/ncbddd/birth>
- Roessler, E., Du, Y., Geng, J., et al. (2018). Loss-of-function mutations in SIPA1L3 cause a subtype of autosomal recessive congenital hydrocephalus with severe corpus callosum hypoplasia and holoprosencephaly. *Human Genetics*, 137(11-12), 919-926. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1959-6>
- Kowalczyk, M., Kędra, A., & Jamsheer, A. (2019). Genetic basis of holoprosencephaly. *Journal of Applied Genetics*, 60(1), 19-33. <https://doi.org/10.1007/s13353-018-0464-5>
- Solomon, B. D., Pineda-Alvarez, D. E., Raam, M. S., et al. (2020). Management of holoprosencephaly: A statement of consensus from the International Conference on Holoprosencephaly, April 28-30, 2017. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 184(1), 110-124. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31688>
- Khonsari, R. H., Motamedi, M. H. K., Rashad, A., et al. (2017). Holoprosencephaly: A review of epidemiology and embryology. *European Journal of Pediatrics*, 176(9), 1239-1251. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2989-x>
- Castillo-Taucher, S., Cedeño-Mendoza, R., Rojas-Martínez, A., et al. (2015). Prevalence of

- holoprosencephaly in a hospital-based population in Colombia. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 103(9), 763-767. <https://doi.org/10.1002/bdra.23389>
- Ribeiro, L. A., Zambelli, H., Fontes Neto, P. T., et al. (2015). Holoprosencephaly: Epidemiologic and clinical aspects in a Brazilian sample of 153 patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(6), 1259-1272. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37013>
- Bianchi, F., Cocchi, G., Grossi, E., et al. (2015). Epidemiology of holoprosencephaly in Italy: A national survey. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(4), 770-775. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36946>
- Dubourg, C., Bendavid, C., Pasquier, L., et al. (2007). Holoprosencephaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, 8. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-8>
- Orioli, I. M., Castilla, E. E., Ming, J., et al. (2011). Prevalence and clinical profile of holoprosencephaly in South America. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155A(3), 293-298. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33841>
- Cohen, M. M. Jr., Shiota, K., & Barkovich, A. J. (2010). Diagnostic imaging in holoprosencephaly: a practical guide for clinicians. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154C(1), 10-21. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30238>
- Dubourg, C., Bendavid, C., Pasquier, L., Henry, C., Odent, S., & David, V. (2007). Holoprosencephaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, 8. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-8>
- Roessler, E., & Muenke, M. (2010). Holoprosencephaly: a paradigm for the complex genetics of brain development. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(6), 631-640. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9128-2>
- Cohen, M. M. Jr., Shiota, K., & Barkovich, A. J. (2010). Diagnostic imaging in holoprosencephaly: a practical guide for clinicians. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154C(1), 10-21. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30238>
- ABE, Y. (2018). Evaluación clínica y demográfica de una cohorte de holoprosencefalia de la Colección de Kyoto de embriones humanos. *El registro anatómico*. DOI: 301:973–986
- Celis, L. (2021). Holoprosencefalia de tipo recesivo en una familia endogámica colombiana. *Sociedad Colombiana de Pediatría Regional Bogota*. DOI:

<https://revistapediatria.org/rp/article/view/190/169>

- Cervantes, H. (2019). Holoprosencefalia Semilobar y Malformaciones Asociadas:Reporte de caso y algunas consideraciones. SCIELO. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022019000100123>
- Crenguña,C. (2020). Diagnóstico prenatal de holoprosencefalia alobar sindrónica asociada a feto con triploidía digínica. Revista rumana de Morfología y Embriología. DOI: 10.47162/RJME.61.4.32
- Essa, A. A. (2018). Holoprosencefalia semilobular con cebocefalia asociada a preeclampsia materna de inicio temprano: reporte de un caso. Revista de informes de casos médicos. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1647-6>
- Geng, X. (2016). La dosis de Six3 media en la patogenia de la holoprosencefalia.EL bosque de los biologos. DOI: 10.1242/dev.132142
- Kruszka,P. (2018). Pruebas moleculares en holoprosencefalia. Am J Med Genet C Semin Med Genet.DOI: doi:10.1002/ajmg.c.31617
- Monteagudo, A. (2020). holoprosencefalia. Sociedad de medicina Materno Fetal.URL: [file:///D:/holoprosencefalia/ya/33168217\\_%20Holoprosencephaly.en.es.pdf](file:///D:/holoprosencefalia/ya/33168217_%20Holoprosencephaly.en.es.pdf)
- Pagani, C. (2014). Analisis Molecular de la Holoprosencefalia en sudamerica. Genetica y biologia molecular.DOI: [file:///C:/Users/UserPc/Downloads/24764759\\_%20Molecular%20analysis%20of%20holoprosencephaly%20in%20South%20America.pdf](file:///C:/Users/UserPc/Downloads/24764759_%20Molecular%20analysis%20of%20holoprosencephaly%20in%20South%20America.pdf)
- Weiss, D. K. (2018). Investigaciones en profundidad de adolescentes y adultos con holoprosencefalia identificar características únicas. GENETICS IN MEDICINE. DOI:10.1038/gim.2017.68