

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Postgrado
Unidad de Postgrado de Pediatría

Caja Costarricense de Seguro Social
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
Servicio de Endocrinología

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

**Prevalencia de alteraciones endocrinológicas en los niños con
Holoprosencefalia del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saénz
Herrera" entre 2003 y 2008**

Dr. Ramsés Badilla Porras

Enero 2009

Investigador:

Dr. Ramsés Badilla Porras
Postgrado de Pediatría
Universidad de Costa Rica
Correo electrónico: ramseba@yahoo.com

Tutor:

Dr. Orlando Jaramillo Lines
Médico Asistente
Servicio de Endocrinología
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
Correo electrónico: drojaramillo@yahoo.com

San José, 31 de Enero de 2009

Estimados señores(as)

Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

CENDEISSS

Por este medio hago constar que la investigación “ **Prevalencia de alteraciones endocrinológicas en los niños con Holoprosencefalia del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” entre 2003 y 2008**, su discusión y conclusiones son obra producto de la investigación de mi persona y de los otros autores, por lo tanto, los derechos de propiedad intelectual sobre éste son de nuestra pertenencia.

Sin otro particular, se despide:

Dr. Ramsés Badilla Porras

Cédula: 1-869-579

Código médico: 7213

Cc/ Archivo

INDICE GENERAL

	Página
PORTADA.....	1
AUTORES.....	2
CARTA DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL.....	3
ÍNDICE GENERAL.....	4
RESUMEN.....	5
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN.....	11
METODOLOGÍA.....	18
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA.....	41
CUADROS Y FIGURAS	44
ANEXOS.....	54

RESUMEN

Introducción:

La Holoprosencefalia es un complejo de malformaciones cerebrales que resultan de la separación incompleta del prosencéfalo que normalmente debe llevarse a cabo entre la semana 18 y la 28 del desarrollo embrionario, afectando tanto el cerebro anterior como las características faciales. Las malformaciones faciales que clásicamente se asocian son la ciclopi, la proboscis, el labio y paladar hendido, el hipertelorismo ocular, la atrofia del nervio óptico y alteraciones dentales como la presencia de un incisivo único.

Los niños con Holoprosencefalia presentan problemas médicos como retraso en el desarrollo, trastornos de deglución, epilepsia e inestabilidad en el control de la temperatura corporal. También presentan trastornos endocrinológicos como diabetes insípida, hipoplasia adrenal, hipogonadismo, hipoplasia tiroidea y deficiencia de hormona de crecimiento.

El tratamiento es multidisciplinario y sintomático por lo que la evolución de estos pacientes depende de un diagnóstico temprano, integral y de un manejo efectivo.

Debido a que en los últimos años, en el Hospital Nacional de Niños se ha observado un aumento de los trastornos endocrinológicos en niños con esta patología, llamando la atención el grado de severidad con que afecta y el aumento de casos que se internan, es que surge en el servicio de

Endocrinología del Hospital Nacional de Niños, la idea pediatras endocrinólogos de realizar un estudio que sea capaz de unificar los hallazgos clínicos, radiológicos, bioquímicos y patológicos de la serie de casos que se presentaron durante los últimos 5 años con el fin de ampliar nuestro conocimiento y lograr establecer medidas terapéuticas tempranas y eficientes en beneficio de la población pediátrica

Objetivos: Determinar la prevalencia de alteraciones endocrinológicas en los niños con Holoprosencefalia del Hospital Nacional de Niños durante el periodo en estudio y proponer un protocolo de diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Metodología: El diseño de este proyecto es retrospectivo y observacional. Incluye a todos los niños menores de 18 años que se hayan hospitalizado o tengan expediente con el diagnóstico de Holoprosencefalia en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" durante el periodo de Enero 2003 a Marzo del 2008. La información se obtuvo de los expedientes médicos.

Resultados: Se obtuvo una población total de 84 niños con diagnóstico de holoprosencefalia, 40 hombres y 44 mujeres. El 26% de los pacientes fallecieron con edad promedio de 197 días. La tasa de prevalencia por cada

10.000 nacidos vivos fue en promedio de 1.92. El 39% de los pacientes eran de la provincia de San José. Se le realizó cariotipo al 9.5% de los niños con solamente 1 caso de Trisomia 21, los demás resultaron normales. Desde el punto de vista de fenotipo la hidrocefalia fue la anomalía de cráneo más frecuente encontrándose en 89% de los casos. La atrofia óptica fue la malformación ocular más frecuente presentándose en un 5%. No hubo anomalías dentales descritas como tales en esta serie de casos. Con respecto a labio y paladar el paladar ogival fue la forma más frecuente 3.5% de los casos. Entre las anomalías varias se encontraron defectos cardíacos en un 6%, mientras que desde el punto de vista clínico las manifestaciones fueron evidentes en 95% del total de pacientes. La presencia de derivación ventrículo peritoneal y las convulsiones fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes en un 75% y 50% respectivamente. La tomografía axial computarizada fue el estudio de gabinete que se realizó con mayor frecuencia, 75% de los casos. Las alteraciones endocrinológicas se evaluaron en 25% de los casos. Dentro de ese 25%, 52% de los casos presentó alteración de la función tiroidea, 28% tuvo alteración de la función adrenal, 23% presentó alteraciones del eje de hormona de crecimiento, 9.5% de los casos tuvo pubertad precoz y 19% presentó diabetes insípida. Como dato interesante se encontró anemia en 58% de los casos valorados por ese problema, mientras que en cuanto a glicemia, ésta estuvo fuera del rango normal en 38% de los casos pero ninguno requirió seguimiento luego de que

se compensó al ingresar al hospital. El antecedente materno que se pudo analizar en 18% de los casos fue la edad materna la cual fue 25 años en promedio. En el manejo de estos pacientes se vieron involucrados 19 diferentes servicios de especialistas del hospital siendo Neurocirugía (70%), Cuidados paliativos (30%) y Endocrinología (25%) los que tuvieron mayor cantidad de casos interconsultados.

Conclusiones: La prevalencia de alteraciones endocrinológicas en los pacientes con holoprosencefalia del Hospital Nacional de Niños es semejante a la documentada en los estudios retrospectivos de la literatura, realizados en países desarrollados. La detección adecuada y temprana es el punto principal para tratar de evitar el mayor número de complicaciones en estos niños por lo que proponemos un protocolo para el abordaje y manejo de estos niños. Actualmente la prevención y el consejo genético continúan siendo el pilar para combatir este padecimiento. La conscientización del personal de salud y población en general de que la holoprosencefalia es un padecimiento que debe ser abordado de forma temprana y multidisciplinaria es el primer paso para lograr que el manejo de estos pacientes conduzca a una mejoría de la calidad de vida.

Palabras claves: holoprosencefalia, función adrenal, función tiroidea, multidisciplinario.

INDICE DE ABREVIATURAS

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TAC	Tomografía axial computarizada
HNN	Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
MIHF	Variante interhemisférica media
ECLAMC	Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas
TSH	Hormona Estimulante de Tiroides
T4L	Hormona T4 Libre
ACTH	Hormona Adrenocorticotrópica
TORCH	Serologías para Toxoplasmosis, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes simplex y VIH

INTRODUCCIÓN

La holoprosencefalia es un complejo de malformaciones cerebrales que resultan en el ser humano de una separación incompleta del prosencéfalo en dos hemisferios laterales (derecho e izquierdo) entre las semanas 18 y 28 de la gestación. Clásicamente se han descrito tres diferentes niveles de gravedad. El primero es la holoprosencefalia lobar donde los ventrículos cerebrales derecho e izquierdo se encuentran separados pero con cierta continuidad a través de ellos a nivel de la corteza frontal. El segundo es la holoprosencefalia semilobar donde la separación entre los ventrículos laterales es parcial. El tercer nivel corresponde a la forma más grave, la holoprosencefalia alobar, donde se encuentra un ventrículo cerebral único sin fisura interhemisférica.⁽¹⁾ Un nuevo subtipo de holoprosencefalia se reconoce actualmente, es una forma más leve que se denomina variante interhemisférica media o sintelencefalia (MIHF por sus siglas en inglés)⁽²⁾Cuadro #1.

Existe un espectro de continuidad en las separaciones de los hemisferios más que una clara diferencia entre éstas cuatro diferentes formas de holoprosencefalia.⁽³⁾Generalmente se asocian con anomalías faciales que van desde anoftalmia, proboscis y ciclopia en los casos más graves hasta labio y paladar hendido o en los casos menos graves a simplemente hipotelorismo o ausencia de anomalías.

Epidemiología:

Epidemiológicamente la Holoprosencefalia es la anomalía cerebral anterior más frecuente en humanos con una prevalencia de 1/ 16 000 nacidos vivos ⁽⁴⁾ y una incidencia tan alta como 1:250 en productos de concepción ⁽⁵⁾. Las nuevas técnicas de Neuroimágenes como la resonancia magnética nuclear (RMN), permiten que los casos con formas menos graves como la variante interhemisférica media (MIHF) pueda detectarse, con lo que se esperaría un incremento de la prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial.

En la mayoría de los casos de holoprosencefalia se encuentran anomalías faciales. La severidad del dimorfismo facial se correlaciona en cerca de un 80% de los casos con un patrón de anomalías cerebrales. Este patrón fue inicialmente sugerido por Demyer en 1964 y ha sido más recientemente retomado con estudios más amplios ⁽⁶⁾. Como ejemplos podemos citar que la etmocefalia, la ciclopiya y la cebocefalia se presentan clásicamente en la holoprosencefalia alobar únicamente, mientras que la nariz plana y el hipotelorismo se asocia con la holoprosencefalia semilobar, en tanto que el labio y paladar hendido se relaciona más con la holoprosencefalia lobar.

Presentación clínica:

Desde el punto de vista clínico los pacientes con holoprosencefalia presentan una gran cantidad de problemas médicos que se deben detectar a tiempo para evitar complicaciones.

Signos neurológicos:

Las manifestaciones neurológicas generalmente se evidencian como un retraso en el desarrollo psicomotor el cual se ha visto es mayor dependiendo de la gravedad de la malformación cerebral. Cerca de la mitad de los pacientes desarrolla epilepsia. La hidrocefalia se desarrolla generalmente en el periodo postnatal pero se reportan casos de aparición prenatal. Otras características clínicas neurológicas que se mencionan son retardo mental, hipotonía, debilidad, espasticidad, distonía y movimientos anormales.

Malformaciones craneofaciales:

La evaluación clínica generalmente refiere microcefalia o macrocefalia, hipotelorismo o hiper telorismo, labio y paladar hendido en todas sus variantes, nariz plana, coloboma del iris, incisivo maxilar único central, hipoplasia maxilar o apertura piriforme.

Trastornos endocrinológicos:

Las malformaciones de línea media asociadas afectan el desarrollo del hipotálamo, la neurohipófisis y de la adenohipófisis ya que es el periodo embrionario en el que se definen las separaciones cerebrales (de la semana 18 a la 28) estas estructuras se encuentran en formación también. Clínicamente se evidencian los

problemas endocrinológicos como diabetes insípida, deficiencia de hormona de crecimiento, hipoplasia adrenal, hipogonadismo e hipoplasia tiroidea

Disfunción motora oral y disautonomía:

Otra característica clínica que debe ser abordada de forma temprana es la función motora oral ya que muy frecuentemente estos pacientes asocian trastornos de alimentación y deglución los cuales de igual forma que otras manifestaciones clínicas se correlaciona con la gravedad de la malformación cerebral. Se estima que cerca de 60% de los pacientes con Holoprosencefalia alobar o lobar requieren alimentación por una sonda de gastrostomía ⁽⁵⁾.

Paralelo a la disfunción motora oral estos pacientes frecuentemente exhiben disautonomía que se refleja como inestabilidad en la regulación de la temperatura corporal presentando frecuentemente hipertermia de difícil manejo, se reporta de igual forma trastornos en la frecuencia cardiaca con alternancia de periodos de taquicardia y bradicardia así como cambios en la frecuencia respiratoria.

Etiología:

La etiología de la Holoprosencefalia es muy heterogénea. En primer lugar se ha mencionado que puede ser resultado por factores ambientales o metabólicos, aunque los únicos factores que se han visto claramente relacionado son: la diabetes mellitus tipo 1 con un 1% de aumento del riesgo de padecer holoprosencefalia ⁽⁷⁾ y el alcoholismo materno con un riesgo acumulado con el fumado de 1.4 ⁽⁸⁾

Se ha mencionado que en humanos la holoprosencefalia se relaciona con la exposición a ciertas drogas como el ácido retinoico, inhibidores de la síntesis del colesterol.⁽⁸⁾

Del mismo modo se ha reportado una mayor incidencia de holoprosencefalia en pacientes expuestos a infecciones intrauterinas como Citomegalovirus (CMV), Toxoplasma y Rubéola.⁽⁹⁾

Se ha reportado en la clasificación mundial de síndromes OMIM que cerca de un 25% de los casos de holoprosencefalia se relacionan con algún síndrome malformativo bien delineado, con cariotipos normales, como lo son los casos de Smith-Lemli-Opitz, Pallister Hall y Velo-cardio-facial.⁽¹⁰⁾

En cuanto a cromosopatías también hay reportes de algunas alteraciones clásicas donde la holoprosencefalia es un rasgo evidente en los pacientes. La mayor prevalencia se da en la Trisomía 13 (70%) y luego se mencionan la Trisomía 18 y la Triploidía. El análisis de anomalías cromosómicas recurrentes ha llevado a la identificación de 12 regiones candidatas denominadas HPE (de la HPE1 a la HPE12) en 11 cromosomas diferentes donde se cree están algunos de los genes involucrados con el desarrollo de la holoprosencefalia. Así mismo grandes deleciones en regiones que involucran las zonas HPE como el caso de la HPE 3 se han definido como responsables de síndromes causados por genes contiguos como lo es el caso de síndrome de Currarino.⁽¹¹⁾

Otra de las posibles etiologías son los trastornos genéticos aislados ocasionados por mutaciones en un gen único aislado. Podemos mencionar el gen

sonic hedgehog (SHH), ZIC2, SIX3TGIF, PATCHED1, GLI2, TGDF1/CRIPTO, FOX-H1, el gen de la enzima lanosterol syntetasa, DKK1, TMEM 1 y TWSG1 entre otros

Manejo y tratamiento:

Sin duda alguna el manejo y el cuidado de los niños con Holoprosencefalia se deben hacer de forma multidisciplinaria. Las metas a lograr son detectar a tiempo las complicaciones y evitar las discapacidades asociadas así como mejorar la calidad de vida.

Las complicaciones neurológicas de los niños con Holoprosencefalia no son específicas y muy frecuentemente requieren de tratamiento anticonvulsivante, terapia física y ocupacional como muchos otros niños con malformaciones cerebrales.

Las alteraciones endocrinológicas deben ser un punto primordial a tener en cuenta tanto por medio del análisis de muestras de sangre como de orina. No se debe dejar de lado la valoración de la disfunción motora oral en la que se debe pedir el apoyo de gastroenterología en aquellos casos donde se deba colocar sondas de gastrostomía.

Muy frecuentemente se debe involucrar al personal de cirugía maxilofacial y de neurocirugía para corregir los casos de labio y paladar hendido y ventriculomegalia respectivamente.

Consejo genético y diagnóstico prenatal:

La gravedad de la holoprosencefalia requiere de consejo genético en la mayoría de los casos, pero este se hace cada vez más difícil por la variación fenotípica que existe, la heterogeneidad genética y el alto riesgo de recurrencia (13%) en los casos esporádicos. ⁽¹¹⁾

Cuando por medio de técnicas de citogenética se pueden identificar rearrreglos subteloméricos en los cromosomas, se puede rastrear la presencia de la translocación en los padres y es de gran ayuda para dar el adecuado consejo genético que en este caso específico se acompaña de una alta tasa de recurrencia.

Por el contrario cuando la mutación se detecta en el paciente y no se puede encontrar en los padres, estamos muy posiblemente ante un fenómeno de mutación *de-novo*, aunque el riesgo de recurrencia es más bajo no se puede calcular.

Con respecto al diagnóstico prenatal el ultrasonido es muy útil durante el primer trimestre de embarazo en los casos graves o cuando las anomalías faciales son muy importantes, pero es poco sensible cuando se trata de anomalías menores. Por su parte la Resonancia Magnética Nuclear fetal durante el tercer trimestre puede proveernos mejor información sobre malformaciones no tan evidentes.

Actualmente, con el advenimiento de las técnicas de diagnóstico molecular se debe tener especial cuidado, sobre todo en el periodo prenatal. Cuando una determinada mutación se observa en un patrón familiar, con características clínicas determinadas, el realizar el diagnóstico molecular no es definitivo ni predictivo sino

que debe ser tomado como un elemento más, acompañado del ultrasonido de alta resolución y de la Resonancia Magnética Nuclear. ⁽¹²⁾

Son pocos los estudios realizados con respecto a características clínicas y epidemiológicas de pacientes con holoprosencefalia. Existe un estudio sobre epidemiología clínica de holoprosencefalia en Sudamérica que abarcó desde 1982 al año 2000 en donde se reporta un único caso de Costa Rica en el registro del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas ECLAMC ⁽¹³⁾, y en nuestro país no existen estudios previos al respecto.

Debido a que en los últimos años, en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” y en el resto del país se ha observado un aumento de los trastornos endocrinológicos en niños con esta patología, llamando la atención el grado de severidad con que afecta y el aumento de casos que se internan, es que surge en el servicio de Endocrinología del HNN, la idea de realizar un estudio que sea capaz de describir los hallazgos clínicos, radiológicos, bioquímicos y patológicos de la serie de casos que se presentaron durante los últimos 5 años con el fin de ampliar nuestro conocimiento y lograr establecer medidas terapéuticas tempranas y eficientes en beneficio de la población pediátrica.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la prevalencia de alteraciones endocrinológicas y sus características clínicas en niños con diagnóstico de Holoprosencefalia que han consultado al HNN en el periodo comprendido entre enero de 2003 y marzo 2008

Objetivos específicos:

1. Describir las características epidemiológicas de la población de niños con holoprosencefalia
2. Determinar la prevalencia de alteraciones endocrinológicas de los niños con holoprosencefalia.
3. Identificar las principales malformaciones asociadas de los pacientes con holoprosencefalia.
4. Determinar las características radiológicas de los pacientes con holoprosencefalia.
5. Conocer otras complicaciones frecuentes por holoprosencefalia en la población pediátrica ingresada en el HNN.

6. Evaluar cuales son los diferentes servicios clásicamente involucrados en el manejo de pacientes con holoprosencefalia
7. Proponer un protocolo de diagnóstico y de manejo de los pacientes con Holoprosencefalia para ser implementado en el HNN

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un trabajo de investigación retrospectivo y observacional. Para ello, se incluyeron en el estudio todos los niños de 0 a 18 años hospitalizados en el HNN, con el diagnóstico de Holoprosencefalia, durante un periodo de 5 años (enero de 2003 a marzo 2008).

Todos los pacientes con diagnóstico de Holoprosencefalia fueron identificados a través de la base de datos del departamento de estadística del HNN.

El periodo de investigación fue de enero 2003 a marzo 2008. La revisión de las historias clínicas de los expedientes fue realizada por los médicos investigadores durante los meses de Diciembre 2008 y Enero 2009.

Definición de Caso: Todo niño menor de 18 años ingresado al HNN con el diagnóstico de Holoprosencefalia corroborado por un médico pediatra con base en los hallazgos fenotípicos: cambios faciales sugestivos de problema de línea media e hidrocefalia; radiológicos de ausencia completa o parcial del septo de los ventrículos cerebrales y bioquímicos como alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario así como cambios en la osmolaridad plasmática o sanguínea sugestivos de diabetes insípida.

Los criterios de inclusión de este estudio fueron:

- Diagnóstico de Holoprosencefalia, de acuerdo a la definición de caso
- Ingreso al HNN entre enero 2003 y marzo del 2008.

Los criterios de exclusión fueron:

- Casos con documentos incompletos que no permitan la valoración.

De cada caso se recolectó la información demográfica, así como la historia neonatal o cualquier comorbilidad, cariotipo, malformaciones fenotípicas, estudios de gabinete, datos de laboratorio, panel de endocrinopatías y servicios interconsultados.

Las variables analizadas para las alteraciones endocrinológicas fueron TSH Y T4 libre para las pruebas de función tiroidea. ACTH y cortisol sérico para la función adrenal. IGBP3 e IGF1 para la función de hormona de crecimiento. Se analizó además osmolaridad urinaria y osmolaridad

sanguínea para determinar si se presenta diabetes insípida así como glicemia.

Los valores normales para cada variable se detallan en el anexo

Se realizó el análisis estadístico utilizando el programa Excel de Windows Vista 2008. Se utilizaron media, mediana, promedio, desviación estándar, como herramientas para la interpretación estadística.

Toda la información fue recolectada únicamente por los investigadores y mantenida en la base de datos de Excel del investigador principal, de manera que se protegiera la confidencialidad de cada uno de los sujetos del estudio.

Este estudio fue aprobado el 24-02-2009, por el Comité Local de Bioética en Investigación del HNN en la sesión número 004-2009 con el expediente CLOBI-HNN-006-2009. Dicho estudio no contó con ninguna fuente externa de patrocinio.

RESULTADOS

Un total de 84 casos, 40 hombres y 44 mujeres fueron incluidos en el estudio. Predominó una mayor frecuencia de Holoprosencefalia en las mujeres con una relación de 1.1 mujeres por cada hombre.

El Cuadro # 2 muestra la distribución de casos por año, la mayor frecuencia se registró en el año 2006, 23 pacientes. El 26% de los pacientes (22) fallecieron. La edad promedio de muerte es de 197 días (DS: 520 días). El año en que se registraron la mayor cantidad de muertes fue el 2007 con un total de 6 fallecidos. En el Cuadro #2 se detallan los fallecidos por año.

Según la valoración inicial se realizó cariotipo en 8 niños (9.5%) de los pacientes valorados, presentándose un resultado normal en 7 (8.3%) dentro de las cromosomopatías más frecuentes se reportó 1 caso de trisomía 21. En ningún paciente se reportaron translocaciones.

Con respecto a las malformaciones asociadas se encontró que a nivel de cráneo la más frecuente fue la hidrocefalia con 73(89%) casos del total de pacientes estudiados seguida por la microcefalia con 7(8.3%) casos. Se reportó solamente un caso de lisencefalia y un caso de higroma. No se reportaron casos con encefalocele ni synofryns.

En cuanto a malformaciones oculares se encontraron en 9 casos (10.7%) siendo la atrofia óptica la más frecuente con 4(4.8 %) casos. Se reportaron

además un caso de epicanthus, un caso de coloboma y un caso de microftalmia. Por su parte las malformaciones nasales se reportaron en un único caso (1.2%) de la totalidad de casos analizados y se trató de un caso con hipoplasia del puente nasal.

No se describieron anomalías dentales como incisivo único, ausencia de dientes o fusión dental. En cuanto a malformaciones de labio y paladar cabe mencionar que la anomalía más frecuente fue paladar ogival con 3 casos (3.5%) seguida por labio y paladar hendido unilateral con 3 casos (3.5%)

Se valoró la presencia de otras anomalías como las anomalías digitales con 3(3.5%) casos, Pie bott con 1(1.2%) caso, escoliosis con 1(1.2%) caso. No se reportaron niños con pezones supranumerarios ni con espina bífida. Con respecto a defectos cardíacos se encontraron 5(6%) casos siendo la Comunicación Interauricular (CIA) y la Comunicación interventricular (CIV) los más frecuentes con 3 casos de cada una (3.5%). Se contempló un rubro de otras anomalías donde se reportaron dos casos de hidronefrosis, uno de ambigüedad genital y uno de atresia de coanas.

Con respecto a las manifestaciones clínicas se reportaron en 79(95%) casos siendo la presencia de derivación ventrículo-peritoneal la más frecuente con 62(75%) casos seguida por las crisis convulsivas con 42(50%) casos y luego el retraso en el desarrollo psicomotor (RDPM) con 13(16%) casos. El

resto de las manifestaciones clínicas encontradas se muestran en el Cuadro #3

De forma muy sorprendente, se clasificó de acuerdo a las variantes clásicamente reportadas en la literatura el tipo de Holoprosencefalia solamente en 3(3.5%) casos reportándose únicamente un caso descrito de alobar, un caso de semilobar y un caso de lobar. En la mayoría de los casos no hay descripción del tipo de holoprosencefalia 81(96%) casos.

Los estudios de gabinete que clásicamente se realizaron en la población estudiada se detallan en la cuadro #4 donde resalta que lo que se realiza más frecuentemente es la TAC que se ejecutó en 62 (75%) casos, seguido del ultrasonido de cerebro realizado en 34(41%) casos

En el Cuadro # 5 se muestran los porcentajes de casos y los servicios interconsultados donde llama la atención que los tres servicios más interconsultados en orden decreciente fueron Neurocirugía (70%), Cuidados Paliativos (30%) y Endocrinología(25%) respectivamente

Con respecto a las alteraciones endocrinológicas que fue una de las mayores motivaciones para realizar el estudio se encontró que contaron con alguna valoración endocrinológica 21(25%) pacientes de la totalidad de casos estudiados. Cuadro #6.

Dentro de los pacientes valorados por el servicio de Endocrinología la función tiroidea se valoró en 19(22%) casos, encontrándose normal en 8 casos, se encontraron 2(2.5%) casos de hipotiroidismo con valores de T4 libre

< a 0.7 ng/dL y 9(10%) casos de hipertiroidismo con valores de T4 libre > a 1.7 ng/dL. El valor promedio de T4 libre fue 1.93 ng/dL (DS=1.32) y el valor promedio de TSH fue de 2.4 mUI/mL (DS=1.86)

La función Adrenal fue valorada en 18(21%) casos, encontrándose alterada en 6(7%) casos. Se reportaron 4 casos con valores de cortisol matutino < 5.7 mcg/dL y 2 casos con valores de cortisol matutino > a 16.6 mcg/dL. Los valores promedio de cortisol fueron 11.01 mcg/dL (DS =5.68) y los valores promedio de ACTH fueron de 25.14 pg/mL (DS=10.95). No se reportó ningún valor de ACTH fuera de los rangos de referencia 10-88 pg/mL

Con respecto a factores de crecimiento se estudiaron en 7(8.3%) casos encontrándose alterados en 2 (2.4%) casos con valores inferiores a 0.66 mg/L y en 1 (1.2%) caso con valor superior a 3.6 mg/L para IGBP3. El valor promedio de IGBP3 fue 1.98 (DS=1.34). En el caso de IGF1 se reportaron en 2(2.4%) casos los valores inferiores a 17ng/mL, el valor promedio de IGF1 fue de 86.02 (DS=90.1)

Se reportaron 2 (2.5%) casos de pubertad precoz.

Con respecto a osmolaridad sanguínea esta fue valorada en 9(10%) casos, encontrándose fuera de los rangos normales en 4(5%) casos el valor promedio fue de 278 mOsm (DS=58.2) mientras que la osmolaridad urinaria fue evaluada en 7(8.3%) casos encontrándose fuera de los rangos normales en 1(1.2 %) caso, con un valor promedio de 392 mOsm (DS=152).

Dentro de los datos de laboratorio se cuantificó el valor de hemoglobina al ingreso así como la glicemia. Se encontró valoración de hemoglobina en 75(90%) casos. Se identificaron 44 casos con valores inferiores a 12 mg/dL por lo que el dato de anemia se encontró en un (52%) de la totalidad de casos valorados. El valor promedio de hemoglobina fue 11.95 mg /dL (DS=2.77)

Con respecto a el valor de glicemia se reportó una valoración de este parámetro en 70(83 %) casos, se encontraron que a la primera valoración 15(17%) casos presentaron hipoglicemia y 12(14%) casos hiperglicemia, el valor promedio fue de 91.14 mg /dL (DS=28.1) tal y como se muestra en el Cuadro #6.

Con respecto a los antecedentes maternos y a la identificación de algunos factores ambientales y maternos que se han descrito clásicamente como posibles causas de Holoprosencefalia estos se encontraron especificados en 15(18%) casos. De todos los antecedentes evaluados el más frecuente fue la edad materna la cual se detalló en 15 (18%) casos con un promedio de edad de 25 años (DS= 8.2). En 4 (5%) casos se detalló que se trataba de madres adolescentes, hubo 2 (2.5%) casos de historia familiar de holoprosencefalia en un familiar de primer grado y en 1(1.2%) caso se anotó el antecedente de haber recibido hormonas durante el embarazo.

Con respecto a la distribución por provincias, la mayor cantidad de casos ocurrió en niños residentes en la provincia de San José con 33 casos con un 39%, le sigue Alajuela con 20 (24%) casos, las provincias con menor cantidad

de casos fueron Puntarenas con 2 (2.4%) casos y Limón con 5 (6%) casos, con como se observa en el Cuadro #7. Cabe mencionar que la tasa por 100.000 habitantes registró el valor más alto para la provincia de Alajuela con 2.78, seguida por Guanacaste y San José con 2.64 y 2.43 respectivamente. El valor más bajo de la tasa por 100.000 habitantes se registró en Puntarenas con 0.55.

La tasa de prevalencia por cada 10000 nacidos vivos por año, fue en promedio de 1.92 (DS=0.7) siendo el 2006 el año con el mayor valor, reportando 3.22 tal y como se aprecia en la Figura #1

DISCUSION

Los conceptos en los que se basa el cuidado del niño con holoprosencefalia son similares tanto para los países muy industrializados como para aquellos que lo están menos. Por este motivo es que gran parte de este trabajo es útil no sólo para el especialista en endocrinología, sino también para todos aquellos que de alguna forma tienen en sus manos la responsabilidad de velar por la salud de la población pediátrica en todos los países alrededor del mundo.

Comprender el modo de presentación puede ser crucial y determinante para el manejo subsecuente y eventual evolución de estos niños y precisamente la identificación de las principales manifestaciones fenotípicas, clínicas y bioquímicas como factores contributivos a la mortalidad por esta patología son parte del abordaje inicial de estos niños.

En este estudio se incluyeron 84 pacientes que en el periodo de tiempo entre enero del 2003 y marzo del 2008, fueron ingresados en el Hospital Nacional de Niños con el diagnóstico de holoprosencefalia. Se lograron identificar algunos factores que clásicamente han sido descritos como parte del abordaje básico de éstos niños.

A pesar de que se trata de una muestra relativamente pequeña, si la comparamos con los datos recolectados por Orioli y Castilla, 2007⁽¹³⁾ tenemos que reconocer que con respecto a la casuística disponible antes es una

muestra muy importante (anteriormente solo había un caso de Costa Rica reportado de 1982 al 2000 en la base de datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).

Si comparamos la tasa de prevalencia por cada 10000 nacidos vivos que generamos con nuestros pacientes (Figura #1) con lo reportado en la literatura para América latina tenemos que la tendencia hacia los últimos años es hacia un incremento que va desde 0.8 /10000 nacidos vivos a 1.4 / 10000 nacidos vivos según los datos de Orioli y castilla, 2007⁽¹³⁾. En nuestra casuística para los años de 2003 a 2005 los valores oscilan entre 1.65/10000 nacidos vivos y 1.41/10000 nacidos vivos y el incremento es más significativo para el año 2006 y el año 2007. El descenso que tenemos registrado para el año 2008 se puede originar en el hecho de que para razones de nuestro estudio solo se cubrió la mitad del año 2008.

En lo que respecta a la distribución por provincias tenemos que la provincia de Alajuela es la que presenta la mayor tasa por 100.000 habitantes, seguido por Guanacaste y San José. La Provincia con la menor tasa por 100.000 habitantes fue Puntarenas. Con respecto a número absoluto de casos registrados San José es la provincia que presenta la mayor cantidad de pacientes. Lo anterior puede relacionarse con el hecho de que el HNN es un hospital de referencia y la mayoría de los casos se ubican en el gran área metropolitana.

Con respecto a los síndromes asociados y a causas cromosómicas tenemos un paciente con síndrome de Down y cuatro con displasia septo-óptica o síndrome de DeMorsier y un paciente con síndrome de Aicardi. El porcentaje de síndromes encontrados fue entonces de 7.1 %.

En su estudio para América latina Orioli y Castilla reportan 9.7% de casos con anomalías cromosómicas. En nuestra casuística solamente se encontró un paciente con cariotipo alterado. Una razón que podría explicar estos hallazgos es que de rigor no se realiza cariotipo a estos pacientes. Pensando en un protocolo de diagnóstico y manejo el incorporar el cariotipo como una prueba básica puede permitirnos en el futuro tener valores un poco más semejantes a las series mundiales. Cabe mencionar que en los grandes centros médico se incluye actualmente un análisis molecular de los diferentes genes candidatos, lo cual está un poco lejos de nuestra realidad nacional

Las malformaciones craneanas han sido frecuentemente descritas como sugestivas del grado de holoprosencefalia y como un indicador clínico de la severidad del daño cerebral ⁽⁶⁾. En nuestra serie de casos no hay un adecuado reporte descriptivo de las anomalías cerebrales por lo que establecer la correlación no tiene sentido ante la ausencia de datos. Lo que sí es importantísimo para próximos estudios y protocolos es incluir como parte del abordaje diagnóstico una descripción detallada de los hallazgos radiológicos, que permiten además, ser un poco más objetivos con respecto al

pronóstico y puede orientarnos hacia cual análisis molecular se deben dirigir los estudios.

En muchas de las series mundiales reportadas se hace especial énfasis a las malformaciones faciales y de hecho ocurren en cifras importantes ⁽⁴⁾. En nuestros casos la presencia de malformaciones faciales fue quizás uno de los puntos más débiles con casos más bien incidentales. Una razón es la escasa o casi inexistente descripción de las características faciales con detalle. Las descripciones más detalladas se encontraron en pacientes de los servicios de Genética, Unidad de Desarrollo y en Neonatología. En general se encontraron malformaciones oculares en 10% de los casos, nasales en 1.2% de los casos, y no se describen anomalías propiamente dentales del todo, a pesar que como veremos con más detalle adelante, el servicio de Odontología se vio involucrado en una buena parte del manejo de los pacientes. Los casos con labio y paladar hendido alcanzaron apenas un 7% del total de casos

En La unidad de desarrollo se cuenta con un patrón de historia clínica, examen físico y antecedentes familiares que sería muy útil implementar como parte de un protocolo bien completo, para recabar datos ya que las descripciones son bien detalladas. Este patrón o plantilla de historia clínica y examen físico también proporciona una gran cantidad de información sobre antecedentes maternos fetales que de igual forma fue otro de los puntos débiles en cuanto a la recolección de datos (18%) ante la ausencia de descripciones en los expedientes.

Si comparamos la presencia de otras malformaciones o anomalías asociadas en estos pacientes tenemos valores porcentuales también bajos. Una razón podría ser que el describir y encontrar estas malformaciones requiere de involucrar en cada caso un grupo amplio de subespecialistas que les prestan especial atención a estas malformaciones y en nuestro medio no es una realidad. Esta suposición refuerza la necesidad de establecer un protocolo nacional de manejo para involucrar a todas las áreas principales en el diagnóstico y manejo de estos pacientes con el fin de mejorar su atención y su calidad de vida.

Como mencionamos al principio las manifestaciones clínicas en estos pacientes son muy variadas y el poder solventarlas involucra un gran esfuerzo Institucional y de nuestro Centro Hospitalario. La presencia de derivaciones ventrículo-peritoneales en 75% de los casos y la necesidad de una valoración Neurológica especializada en el 50% de los casos son quizás el mejor ejemplo.

En términos de valoración de desarrollo la presencia de Retardo en el Desarrollo Psicomotor (RDPM) en un 15% de los casos es la mejor evidencia de cómo una manifestación clínica puede involucrar diversas subespecialidades, en este ejemplo específico tenemos muchas veces implicados en el manejo de un solo paciente a la Unidad de Desarrollo, el personal de Estimulación Temprana, los Terapistas de Lenguaje, los Fisioterapeutas y Fisiatras, así como a los Ortopedistas también.

El costo de manejo de estos pacientes es muy importante ya que no solo consumen gran cantidad de tiempo de cada una de las diferentes subespecialidades involucradas, sino que desde el punto de vista de estudios de gabinete la mayoría al requerir colocación de derivación ventrículo-peritoneales va a necesitar Ultrasonido de cerebro, Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Rayos X de control, inclusive en algunos casos Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

En nuestro medio la RMN y la TAC no se realizan de rutina pero en muchos centros de otras latitudes si lo son. La necesidad de cualquiera de estos dos tipos de estudio de gabinete puede ser casi mandatoria si pensamos en un protocolo de diagnóstico y manejo de estos pacientes donde no solo nos orienta con respecto al tipo de lesión, el pronóstico, los servicios complementarios que va a requerir y la ausencia de estructuras que más adelante van a sugerir el involucrar a otros especialistas como lo son los endocrinólogos en los casos de hipoplasia o agenesia de eje hipotálamo-hipofisario.

Uno de los puntos clave de nuestra investigación y su objetivo principal es la determinación de la prevalencia de las distintas alteraciones endocrinológicas en éstos pacientes. En nuestra serie 25% de los casos requirieron al menos una valoración por el endocrinólogo pediatra. En la serie de casos reportada por Ahmad *et al*, 2005⁽¹⁴⁾ la prevalencia de endocrinopatías fue de un 71.7 %. Sus resultados reflejaron 64% de

trastornos del eje de la hormona de crecimiento, 35% de los casos con alteraciones de la función tiroidea, 17% con trastornos adrenales, 4.3% con diabetes insípida y 48% de los casos con hiperprolactinemia.

En nuestro estudio se encontraron valoraciones endocrinológicas en 21 (25%) de los casos, Dentro de los casos que contaron con valoración endocrinológica (Cuadro #6) encontramos alteraciones en el eje de la hormona de crecimiento en 5/21(23%) casos , en cuanto a la función tiroidea se reportaron 11/21(52%) , en lo que respecta a la función adrenal en 6/21(28%) y con respecto a la diabetes insípida se encontraron 4/21(20%). Nosotros no realizamos valoración de prolactinemia, que de hecho no se consignó en ninguno de los expedientes analizados. Encontramos 2/21(9.5%) de casos con pubertad precoz. En términos generales los datos encontrados muestran prevalencias importantes para los trastornos endocrinológicos, las cuales son muy similares a las reportadas en la literatura.

Quisimos incluir además datos de glicemia ya que en nuestro hospital este tipo de alteraciones son generalmente manejados por el servicio de endocrinología pediátrica. Encontramos en la valoración inicial al momento de ingreso al hospital que esta se valoró en 70(83%) casos, de estos inicialmente encontramos 15/70(20%) con hipoglicemia y 12/70(17%) de hiperglicemia. Nos llamó la atención que en ninguno de los casos con alteración inicial se reportaron posteriormente cifras alteradas que ameritaran intervención o manejo por parte del servicio de endocrinología. Esto puede estar en relación

con el grado de estrés, alimentación o hidratación del paciente a la hora de la toma de la muestra a su ingreso al Hospital Nacional de Niños, lo cual se normalizó una vez que se estabilizó el paciente.

Las diferencias entre los datos reportados y los encontrados pueden radicar en que nuestro estudio es un estudio retrospectivo donde se valora lo que se ha realizado en los últimos 5 años en nuestro hospital mientras que el estudio de Ahmad *et al*, 2005⁽¹⁴⁾ se trata de un estudio prospectivo donde ya existe un protocolo de manejo de pacientes por lo que la prevalencia de casos es mayor ya que todo paciente cuenta con una amplia valoración endocrinológica. Sin embargo basándonos en los casos que tenemos con valoración los resultados obtenidos son bastante impresionantes.

Si comparamos nuestros resultados con otros estudios retrospectivos, ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ tenemos que la prevalencia de endocrinopatías varía desde un 27 a un 81 % según sea la especialidad de origen de la serie de casos (en los casos reportados por oftalmólogos donde se centra el estudio en hallazgos del tipo atrofia o displasia óptica esta cifra es tan baja como un 27% mientras que en las series reportadas por endocrinólogos puede ser tan alta como un 81%), lo cual esta muy de acorde con nuestro estudio donde el total de casos evaluados fue de 21/84(25%). Si tomamos en cuenta el total de casos analizados por trastorno endocrinológico aún así nuestras cifras se encuentran dentro de los valores anteriormente reportados (Cuadro #6)

Sería muy interesante poder establecer comparaciones de tipo prospectivo una vez que se haya instaurado un protocolo de manejo similar, donde de primera entrada se valoren los parámetros de la función endocrina de los pacientes y posteriormente comparar también con los resultados de este estudio.

Un punto relevante que debemos mencionar es la alta prevalencia de anemia dentro de nuestros pacientes. Se valoraron niveles de hemoglobina en 75 casos encontrándose anemia en 44/75(58%). Este parámetro no ha sido reportado en las series de casos revisadas y merece ser incluido en el abordaje inicial de estos pacientes.

Al analizar los datos reflejados en el apartado de antecedentes maternos e identificación de factores ambientales, nos damos cuenta de la deficiencia de una buena historia clínica en la mayoría de los casos y del pobre conocimiento de las posibles causas de esta patología ya que en casi ninguno de los casos se contó con información amplia y detallada. Este punto es muy importante si tenemos en cuenta que para los datos disponibles el promedio de edad materna es de 25 años (DS=8.2), de las analizadas 4/15(26%) eran madres adolescentes y se reportó en un 2/15(13%) casos con historia de familiares en primer grado con la misma patología. Todo lo anterior nos refuerza la importancia de estos antecedentes con miras a establecer un adecuado consejo genético.

El objetivo de un adecuado consejo genético es no solamente prevenir la incidencia de esta patología sino para aclararles a los padres de familia el posible riesgo de recurrencia, ya que otro caso, en una misma familia, resulta ser muy traumático. Debemos tener en cuenta sobre todo las implicaciones en madres muy jóvenes o adolescentes por la necesidad de asistencia a múltiples citas en el hospital, la dificultad de transporte, la necesidad en muchos casos educación especial y manejo interdisciplinario.

Con respecto al manejo multidisciplinario tenemos tal y como se refleja en la cuadro #5, una gran cantidad de Servicios Especializados involucrados en el manejo de estos niños. El hecho de que los servicios más interconsultados fueran Neurocirugía, Cuidados Paliativos y Endocrinología nos refuerza la importancia de este estudio.

La valoración multidisciplinaria y temprana de estos niños sin duda alguna nos lleva a establecer parámetros basales y prevenir la aparición de complicaciones que pueden ir en detrimento de la calidad de vida de estos pacientes y de sus familiares. Además nos permite identificar factores de riesgo y proporcionar un consejo genético adecuado a estas familias. Hace falta ampliar un poco más la participación de los diferentes servicios, un caso muy importante es el del servicio de Genética ya que generalmente son quienes dan consejo genético a estas familias y en nuestro estudio solo se interconsultaron en un 5 % de los casos.

La realización de estudio nos permitió observar como las alteraciones endocrinológicas en los pacientes con holoprosencefalia son un punto muy importante a abordar y tratar de forma temprana.

Por tanto, la principal recomendación es el fortalecimiento del abordaje y diagnóstico tempranos por medio de un protocolo para lograr establecer de forma anticipada posibles complicaciones en estos pacientes con el fin de mejorar la atención de estos niños y la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familiares.

Por otra parte, es necesario tratar de ampliar este estudio por medio del establecimiento de un protocolo y el seguimiento prospectivo con el fin de determinar si existieron otros datos clínicos que faciliten el mejor curso de la enfermedad y el apropiado manejo interdisciplinario.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de alteraciones endocrinológicas en los pacientes con holoprosencefalia del Hospital Nacional de Niños es semejante a la documentada en los estudios retrospectivos de la literatura, realizados en países desarrollados.
2. En vista de que son pocos los factores de riesgo modificables, es importante detectarlos de la forma más temprana posible para tratar de evitar el mayor número de complicaciones en estos niños.
3. Hace falta realizar más estudios de forma temprana que ofrezcan nuevas opciones diagnósticas y terapéuticas, más efectivas para el abordaje de los niños con Holoprosencefalia.
4. Por el momento, la prevención y el consejo genético continúan siendo el pilar para combatir este padecimiento y los planes deben ser diseñados por todo el personal involucrado en el manejo de estos casos.
5. La conscientización del personal de salud y población en general de que la holoprosencefalia es un padecimiento que debe ser abordado de forma temprana y multidisciplinaria es el primer paso para lograr que el

manejo de estos pacientes conduzca a una mejoría de la calidad de vida de estos pacientes en todo el territorio nacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simon EM, Hevner RF, Pinter JD, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, et al. The midline interhemispheric variant of holoprosencephaly. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 151-156.
2. Cohen MM Jr. On the definition of holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 2001; 103:183-187.
3. Simon EM, Hevner RF, Pinter JD, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, Hahn JS, Barkovich AJ . Assesment of the deep gray nuclei in holoprosencephaly. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1955-1961.
4. Cohen MM Jr. Perspectives on Holoprosencephaly. Part I Epidemiology, genetics and syndromology. *Teratology*1989; 40:211-235
5. Hahn JS, Plawner JJ. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol* 2004; 31:79-89
6. Elias DL, Kawamoto HK, Wilson LF. Holoprosencephaly and midline facial anomalies: redefining classification and management. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 951-958
7. Barr M Jr, Hanson JW, Currey K, Sharp S, Toriello H, Schmickel RD, Wilson GN. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J pediatr.* 1983; 102:565-568

8. Croen LA, Shaw GM, Lammer RJ. Risk factors for cytogenetically normal holoprosencephaly in California: a population-based-case-control study. *Am J Med Genet* 2000;90:320-325
9. Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, Cadera W, TanswellAK. Cyclopia and congenital Citomegalovirus infection. *Am J Med Genet* 1987; 28: 61-65
10. Wraith JE, Super M, Watson GH, Phillips M. Velo-cardio-facial syndrome presenting as holoprosencephaly. *Clin Genet* 1985; 27:408-410
11. Odent S, Le Marec B, Munnich A, Le Merrer M, Boniati-Pelle C. Segregation analysis in non syndromic holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 1998; 77:139-142
12. Ming JE, Muenke M. Multiple hits during early embrionic development: digenic diseasesand holoprosencephaly. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1017-1032
13. Orioli I, Castilla E. Clinical epidemiologic study of Holoprosencephaly in South America. *Am J med Genet Part A.* 2007; 143A : 3088-3099
14. Ahmad T, García-Filion P, Borchert M, Kaufman F, Burkett L, Geffner M. Endocrinological and auxological abnormalities in young children with optic nerve hipoplasia. *J. Ped.*2006; 148:78-84
15. Birkebaek N, Patel L, Wright N, Grigg J, Sinha S, Hall C. Endocrine status in patients with optic nerve hipoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab.*2003; 88:5281-5286

16. Izenberg N, Rosenblum M, Parks J. The endocrine spectrum of septo-optic dysplasia. *Clin Pediatr(Phila)* 1984; 23:632-636

17. Antonini S, Grecco F, Elias L, Moreira A, Castro M. Cerebral midline developmental anomalies: endocrine, neuroradiographic and ophthalmological features. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2002; 15:1525-1530.

Cuadros y Figuras

Cuadro #1

Clasificación anatómica de la holoprosencefalia. Diferentes niveles de gravedad.

ALOBAR	Ventrículo único anterior y pequeño Ausencia de división interhemisférica Ausencia de bulbos y tractos olfatorios Ausencia de cuerpo calloso Ausencia de separación de núcleos en la sustancia gris
SEMILOBAR	Lóbulos cerebrales rudimentarios División interhemisférica incompleta Ausencia o hipoplasia de bulbos y tractos olfatorios Separación variada de núcleos en la sustancia gris
LOBAR	Lóbulos cerebrales bien desarrollados Se distingue una división interhemisférica Línea media de neocorteza frontal continua Separación de núcleos en la sustancia gris
MIHF	Falla en la separación posterior de los lóbulos frontales y parietales Rodilla y esplenio del cuerpo calloso bien formados Ausencia del cuerpo calloso Núcleos hipotalámicos y lentiforme normalmente separados Sustancia gris heterotópica

Fuente: Simon et al, 2002 ⁽¹⁾

CUADRO #2

Distribución de ingresos y defunciones de acuerdo con el número de pacientes con diagnóstico de Holoprosencefalia, periodo 2003-2008, HNN

Año	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Ingresos	12	13	10	23	16	10	84
Defunciones	3 (25,0%)	3(23,0%)	5(50,0%)	2(8,6%)	6(37,5%)	3(33,0%)	22 (26%)

CUADRO #3

Manifestaciones clínicas en pacientes con holoprosencefalia y porcentaje relativo periodo 2003-2008, HNN

Manifestación clínica	Número de casos	Porcentaje
Derivación ventriculoperitoneal	62	75.0
Convulsiones	41	50.0
RDPM	13	15,8
Hipotonía	12	14,6
ECNP	8	9,2
No se especifica	5	6.0
Espasticidad	4	4,8
RGE	4	4,8
Trastorno deglución	3	3,6
Displasia evolutiva cadera	2	2,4
Pubertad precoz	2	2,4
Movimientos involuntarios	1	1,2

CUADRO #4

Estudios de gabinete y porcentaje relativo de los pacientes con holoprosencefalia
periodo 2003-2008, HNN

Estudio de Gabinete	Número de estudios realizados	Porcentaje
Tomografía axial computarizada	62	75,6
Ultrasonido de cerebro	34	41,5
Serologías por TORCH	17	20,7
Ultrasonido de abdomen	12	14,6
Electroencefalograma	9	11,0
Ecocardiograma	7	8,5
Esofagograma	7	8,5
Radiografía de cráneo	6	7,2
Radiografía tórax	6	7,2
Radiografía de abdomen	5	6,0
Gastroscopía	3	3,6
Resonancia Magnética Nuclear	2	2,4
Audiometría	2	2,4
Fondo de ojo	1	1,2
Broncoscopia	1	1,2
Serie gastroduodenal	1	1,2

Cuadro #5

Servicios interconsultados y porcentaje relativo, en la atención de los pacientes con holoprosencefalia, periodo 2003-2008, HNN

Servicio interconsultado	Número de interconsultas	Porcentaje
Neurocirugía	59	70,0
Cuidados Paliativos	25	30,0
Endocrinología	21	25,0
Oftalmología	16	19,0
Neurología	11	13,0
Gastroenterología	7	8,3
Cirugía General	6	7,0
Cardiología	5	6,0
Genética	4	5,0
Trabajo Social	4	5,0
Unidad de Desarrollo	4	5,0
Odontología	4	5,0
Ortopedia	4	5,0
Infectología	3	3,5
Urología	3	3,5
Cirugía Maxilofacial	2	2,5
Neumología	1	1,2
Nutrición	1	1,2
Dermatología	1	1,2

CUADRO #6

Alteraciones endocrinológicas en pacientes con holoprosencefalia, periodo 2003-2008, HNN.

Endocrinopatía Analizada	Casos con valoración	Normal	Alterado	Porcentaje de casos alterados
Función tiroidea	21	9	11	52,0
Función Adrenal	21	15	6	28,0
Eje de hormona de crecimiento	21	16	5	23,0
Glicemia	70	43	27	38,0
Pubertad precoz	21	19	2	9,5
Diabetes insípida	21	17	4	19,0

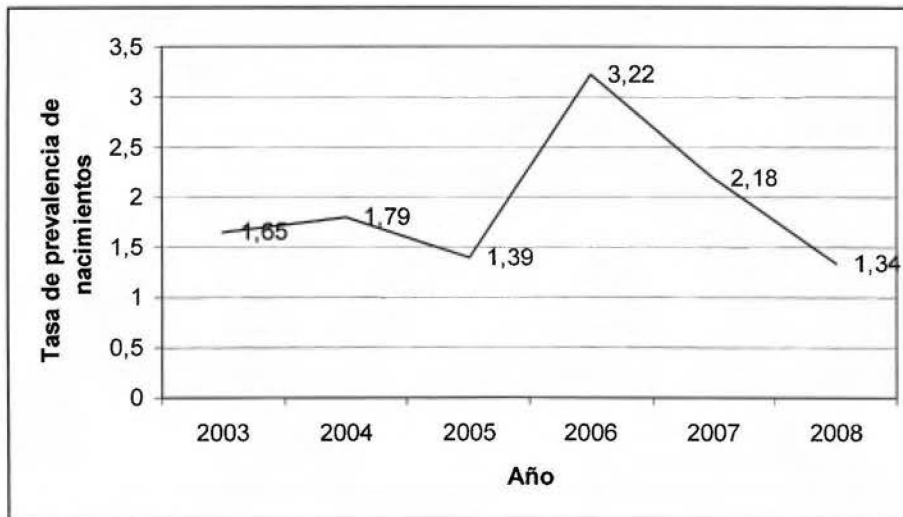
CUADRO #7

Distribución de casos de pacientes con holoprosencefalia, por provincia y tasa por
100 000 habitantes, periodo 2003-2008, HNN.

Provincia	Número de casos	Número de habitantes	Tasa /100000 habitantes
ALAJUELA	20	716935	2,78
GUANACASTE	7	264474	2,64
SAN JOSE	33	1356442	2,43
CARTAGO	9	432923	2,07
HEREDIA	6	354926	1,69
LIMON	5	432923	1,15
PUNTARENAS	2	358137	0,55
DESCONOCIDO	2		
TOTAL	84	2337851	2,14

FIGURA #1

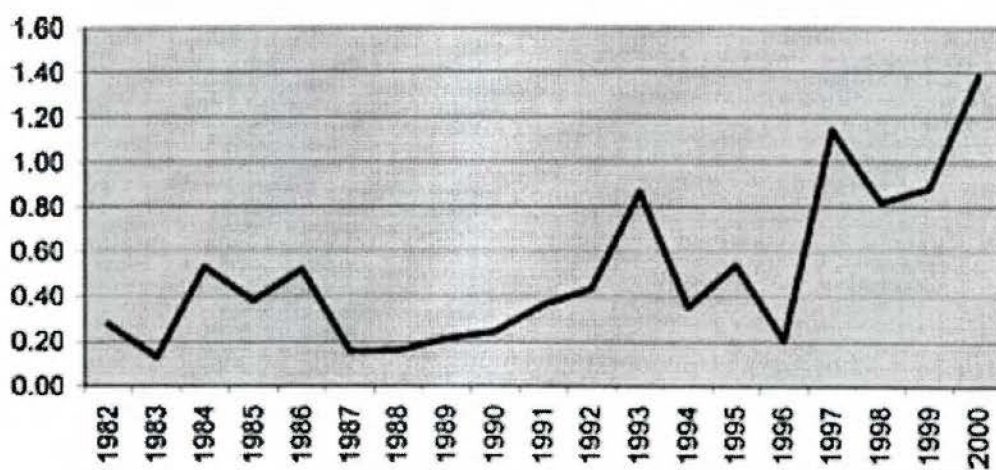
Tasa de prevalencia de nacimientos por cada 10.000 nacidos vivos, de pacientes con holoprosencefalia por año, periodo 2003-2008, HNN



Fuente: INEC, San José 2009

FIGURA #2

Tasa de prevalencia de nacimientos por cada 10.000 nacidos vivos de pacientes con holoprosencefalia en Latinoamérica por año, periodo 1982-2000



FUENTE: Orioli I, Castilla E, 2007⁽¹³⁾

ANEXOS

Protocolo de manejo

PROTOCOLO DE ABORDAJE Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HOLOPROSENCEFALIA DE 0-3 AÑOS				
	Edad	Edad	Edad	Edad
Valoración	0-6 meses	6-12 meses	1-2 años	2-3 años
Neurocirugía				
Rx AP y Lateral de cráneo	X			
TAC de cerebro	X			
Ultrasonido de abdomen	X			
Ultrasonido de cerebro	X			
Endocrinología				
TSH/T4L	X	X	X	X
ACTH/Cortisol	X	X	X	X
Hemograma	X	X	X	X
Glicemia	X	X	X	X
IGF1/IGBP3	X	X	X	X
Prolactinemia	X	X	X	X
Genética				
Cariotipo	X			
Consejo genético		X		
Neurología				
Electroencefalograma	X			
Control de Epilepsia	X	X	X	X
Fisioterapia	X	X	X	X
Trabajo social	X	X	X	X
Cuidados Paliativos	X	X	X	X
Estimulación temprana	X	X	X	X
Oftalmología	X	X	X	X
Unidad de Desarrollo	X	X	X	X
Odontología			X	X
Cardiología	X			
Gastroenterología	X			
Clínica de deglución	X			

Valores normales de laboratorio

TSH		
	1-3 días	<2,5-13,3
	1-4 semanas	0,6-10,0
	1m-15 años	0,6-6,3
T4 Libre		
	1-10 días	0,6-2,0
	>10 días	0,7-1,7
Osmolaridad sanguínea mOsm/kg		280-300
Osmolaridad urinaria mOsm/kg		50-600
Cortisol sérico mcg/dL		
	Cualquier sexo ó edad a las 8 A.M.	5,7-16,6
	1 hora post ACTH	16-36
IGF1 Unidades		
	2 meses -6 años Hombres	17-248
	2 meses -6 años Mujeres	17-248
	6 años-9 años Hombres	88-474
	6 años-9 años Mujeres	88-474
	9 años -12 años Hombres	110-565
	9 años -12 años Mujeres	117-771
IG-BP3 mg/L		
	0-2 años Hombres	0,94-1,76
	0-2 años Mujeres	0,66-2,51
	2-4 años Hombres	1,12-2,33
	2-4 años Mujeres	0,84-3,77
	4-6 años Hombres	1,16-3,13
	4-6 años Mujeres	1,32-3,60
Glicemia mg/dL		70-110

Fuente: The Harriet Lane Handbook, 2005

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I DATOS DEMOGRÁFICOS

1. Código _____

2. Fecha Nacimiento _____

3. Teléfono _____

4. Lugar de Residencia

(a) San José

(b) Alajuela

(c) Cartago

(d) Heredia

(e) Puntarenas

(f) Guanacaste

(g) Limón

(h) Otro: _____

5. Condición actual

a) Vivo

b) Fallecido (edad) _____

II. GENÉTICA

1. Se realizó cariotipo, fecha _____

(a) Sí

(b) No

2. Resultado del Cariotipo

a) Normal

b) Trisomía 13

c) Trisomía 18

c) Otro _____

III Malformaciones asociadas

1. Cráneo

(a) Microcefalia

(b) Hidrocefalia

(c) Synofryns

(d) Encefalocele

2. Ojos

- a) Hipotelorismo
- b) Hipertelorismo
- c) Microftalmia
- d) Fusión de órbitas
- e) Ciclopi
- f) Coloboma
- g) Pliegues epicánticos
- h) Ptosis
- i) Problema de refracción
- j) Atrofia óptica

3. Anormalidades nasales

- (a) Nariz plana
- (b) Huecos en el filtrum
- (c) Microcefalia
- (d) Proboscis
- (e) Hipoplasia maxilar

4. Dientes

- a) Fusión dental
- b) Incisivo único
- c) Ausencia de dientes

5. Labios y paladar

- (a) Labio leporino unilateral
- (b) Labio leporino bilateral
- (c) Paladar hendido unilateral
- (d) Paladar hendido bilateral

6 . Otros

- a) espina bífida
- b) anomalías digitales
- c) pie bott
- d) pezones supernumerarios
- e) defectos cardiacos(especifique)
 - 1. _____
- f) escoliosis
- g) genitales anormales (especifique)
 - 1. _____
- (h) Otras (especifique):

IV. Manifestaciones clínicas

- (a)Convulsiones
- (b)Derivación ventriculoperitoneal
- (c) Espasticidad
- (d) Hipotonía
- (e) Movimientos involuntarios
- (f) Trastorno de deglución
- (g) Otros (especifique):

V. Tipo de Holoprosencefalia

- (a) Alobar
- (b) Semilobar
- (c) Lobar
- (d) Variante interhemisférica media
- (e) No se especifica

VI. Estudios de gabinete y Radiología

- a) Rx AP y Lateral de cráneo
- b) Tomografía axial computarizada
- c) Resonancia Magnética Nuclear
- d) Electroencefalograma
- e) Ultrasonido de abdomen
- f) Audiometría
- g) Potenciales evocados auditivos

VII. Análisis endocrinológico

Laboratorios	sí (valor inicial)	no
T3		
T4 Libre		
TSH		
Cortisol		
ACTH		
IGBP3		
IGF1		
Hemoglobina		
Glicemia		
Osmolaridad sanguínea		
Osmolaridad urinaria		

VIII. Antecedentes maternos

1. Edad materna _____
2. Diabetes gestacional
 - a. Sí
 - b. No
3. Anemia
 - a. Sí
 - b. No
4. Sangrado vaginal
 - a. Sí
 - b. No
5. Uso de hormonas en el embarazo
 - a. Sí
 - b. No
6. Resfríos
 - a. Sí
 - b. No
7. Uso de aspirina o salicilatos
 - a. Sí
 - b. No

IX. Consultas a otros Servicios

	Sí Resultado	No
Oftalmología		
ORL		
Cardiología		
Endocrinología		
Genética		
Hematología		
Ortopedia		
Odontología		
Neurología		
Otras (cuáles)		