

# HOLOPROSENCEFALIA

## ESTUDO DE SEIS CASOS

ISABEL SARAIVA LAMEGO\*, LÍGIA MARIA BARBOSA-COUTINHO\*\*

---

**RESUMO** - Para a realização deste estudo, que tem por objetivo classificar e analisar o aspecto macroscópico do cérebro e facies na holoprosencefalia, foram revisados seis casos examinados no Departamento de Patologia da FFFCMPA. Comparação dos dados observados neste estudo é feita com aqueles da literatura sobre o assunto.

**PALAVRAS-CHAVE:** holoprosencefalia, prosencefalia, malformações congênicas do sistema nervoso central, arrinencefalia.

### **Holoprosencephaly: study of six cases**

**SUMMARY** - The aim of this study is to classify and analyse macroscopic aspects of the brain and facies in holoprosencephaly. The six cases reported were examined at the Department of Pathology of FFFCMPA. Data observed in this study are compared to those registered in the literature.

**KEY WORDS:** holoprosencephaly, prosencephaly, nervous system malformation, arhinencephaly.

---

A holoprosencefalia é malformação cerebral polimorfa decorrente da clivagem incompleta do prosencéfalo, estando associada a várias anomalias faciais na linha média. Sua incidência tem sido estimada 1:16000 nascidos vivos<sup>4</sup>. Na maioria dos casos é esporádica e de etiologia desconhecida<sup>6</sup>, podendo estar associada a aberrações cromossômicas, sendo as mais comuns as trissomias do 13, do 15 e do 18<sup>3,4,6,13,16,18</sup>. A holoprosencefalia é 200 vezes mais frequente em crianças de mãe diabética<sup>2</sup>. Pode ser classificada em alobar, semi-lobar e lobar de acordo com o grau de divisão do prosencéfalo<sup>9</sup>. O prognóstico varia de acordo com o tipo de malformação<sup>4,6</sup>.

Neste estudo, são analisados achados morfológicos de seis casos.

### **MATERIAL E MÉTODOS**

Foram selecionados todos os casos de holoprosencefalia examinados por um dos autores (LMBC) no Departamento de Patologia da FFFCMPA e um caso diagnosticado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os dados foram retirados dos laudos das autópsias e são reunidos na Tabela 1.

**Caso 1 (A-52-75).** Recém-nascido, masculino. Ao exame macroscópico do encéfalo, o cérebro estava representado por um hemisfério único, com divisão posterior, mas com ventrículo único e agenesia do vermis cerebelar, sem fechamento da porção posterior do quarto ventrículo, com tronco cerebral fazendo saliência no ventrículo único. Havia associação com comunicação inter-atrial, comunicação inter-ventricular, atresia total da pulmonar, hidronefrose e hidroureter. Conclusão: holoprosencefalia semi-lobar (Fig. 1).

---

\* Estudo realizado no Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA); \*Doutoranda da FFFFCMPA; \*\*Professora Titular de Anatomia Patológica da FFFFCMPA, Neuropatologista. Aceite: 29-abril-1994.

Tabela 1. Resumo dos achados morfológicos de seis casos de holoprosencefalia.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Idade	Recém-nascido	36 horas	Feto morto
Sexo	Masculino	Masculino	Feminino
Facies	Nada observado	Hipotelorismo, agenesia de ossos nasais, coana única, fenda palatina e microcefalia	Ciclopia, probócito acima da órbita
Classificação	Semi-lobar	Semi-lobar	Alobar
Malformações associadas	CIA, CIV, atresia total da pulmonar, hidronefrose e hidroureter	Ausente	Ausente
	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Idade	72 horas	8 meses	Recém-nascido
Sexo	Masculino	Feminino	Feminino
Facies	Hipotelorismo, apêndice nasal tópico com coana única	Normal	Ciclopia e probócito acima da órbita
Classificação	Semi-lobar	Lobar	Alobar
Malformações associadas	Ausente	Hipoplasia de suprarrenais	CIV, hipoplasia de suprarrenais, pulmão direito com dois lobos

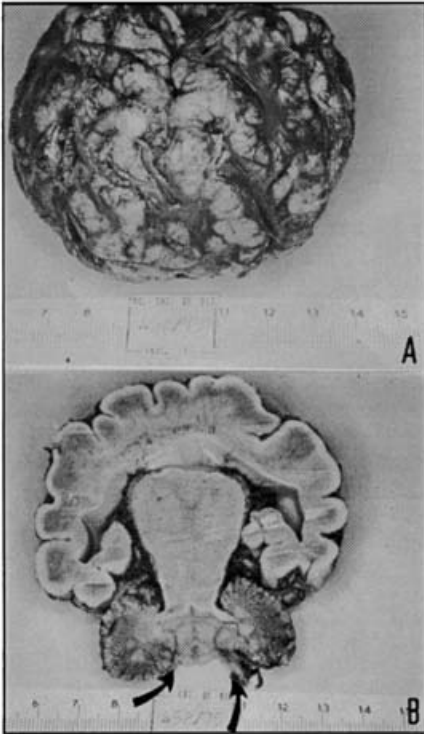
CIA, comunicação interauricular; CIV, comunicação interventricular.

Caso 2 (A-175-84). Masculino, 36 horas de vida. Facies com hipotelorismo, agenesia dos ossos nasais, com coana única (cebocefalia), fenda palatina e microcefalia. Ao exame macroscópico do encéfalo, observa-se cérebro globoso, com divisão na sua porção posterior. O tronco cerebral faz saliência no ventrículo único. Apresenta também agenesia dos bulbos olfatórios. Conclusão: holoprosencefalia semi-lobar (Fig. 2).

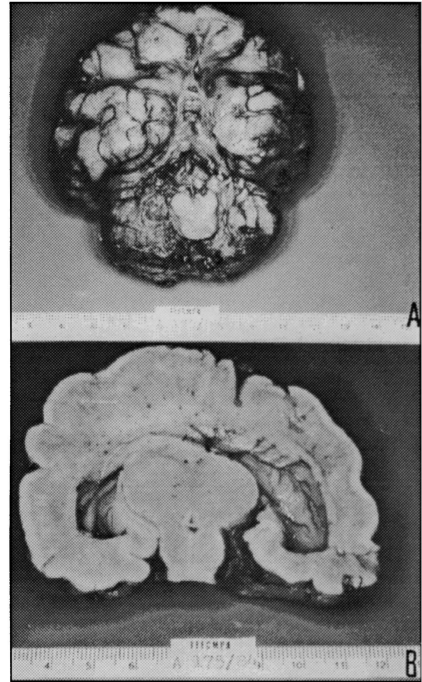
Caso 3 (A-09-86). Feto morto, feminina. Facies com globo ocular único e apêndice nasal pequeno e malformado, acima da órbita (ciclopia). Ao exame macroscópico do encéfalo há agenesia do vermis cerebelar, o quarto ventrículo está parcialmente aberto na sua porção posterior; o cérebro é globoso, liso, sem divisão anterior ou posterior e apresenta ventrículo único, aberto, na porção inferior, no espaço subaracnóideo; tronco cerebral fazendo saliência para a luz ventricular. Há agenesia de bulbos olfatórios. Conclusão: holoprosencefalia alobar (Fig. 3).

Caso 4 (A-20-87). Três dias, masculino. Facies com hipotelorismo, apêndice nasal tópico, sem septo, com coana única (cebocefalia). Ao exame macroscópico do encéfalo, o cérebro é globoso com nítida lobulação posterior e discreta separação anterior, com agenesia dos bulbos e tratos olfatórios e presença de ventrículo único com tronco cerebral salientando-se no seu interior. Conclusão: holoprosencefalia semi-lobar (Fig. 4).

Caso 5 (A-92-88). Feminina, 6 meses. Ao exame macroscópico do encéfalo apresenta dois hemisférios cerebrais unidos pelas regiões parietais. Ventrículos bem formados com ausência de septo lúcido. Há ausência do lobo da ínsula à direita e formação de um sulco temporal posterior que alcança o ventrículo lateral, à direita. Há também hipoplasia de suprarrenais. Conclusão: holoprosencefalia lobar (Fig. 5).



*Fig 1. Caso 1. Em A, vê-se o cérebro globoso com divisão posterior. Em B, ao corte, pode-se visualizar ventrículo único e tronco cerebral fazendo saliência para seu interior. O IV ventrículo encontra-se aberto na porção pósterio-inferior por agenesia do vermis cerebelar (setas).*



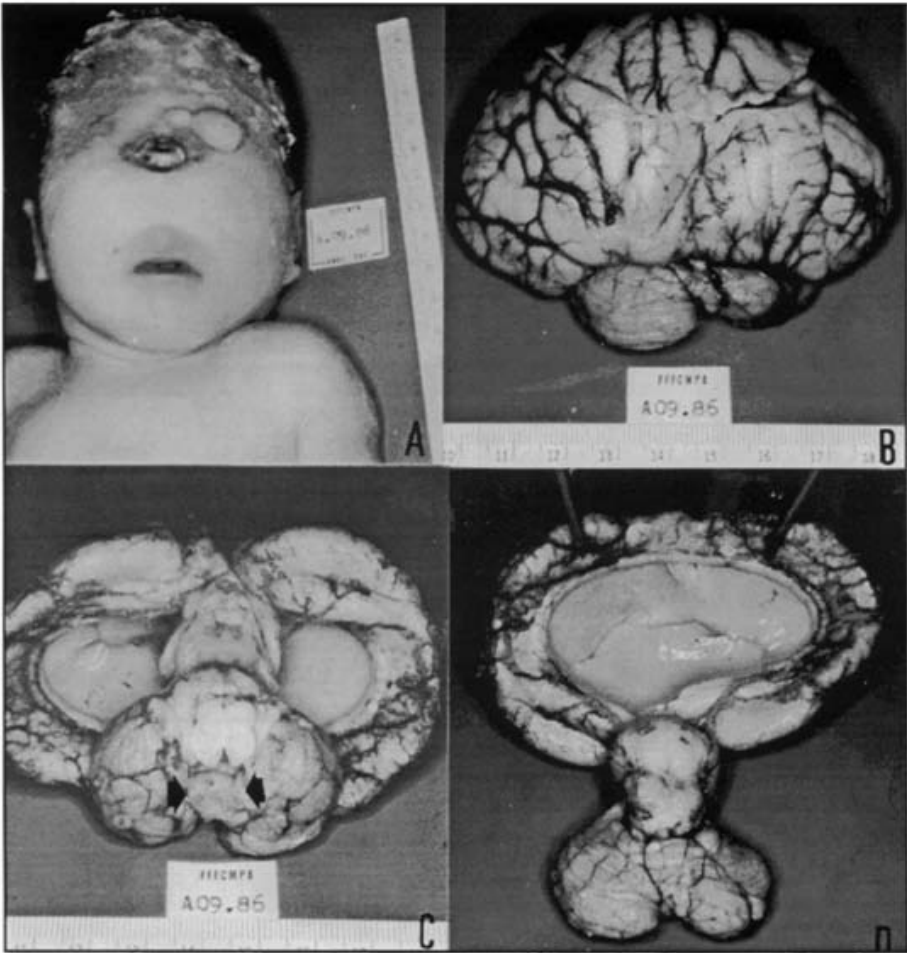
*Fig 2. Caso 2. Em A, observa-se o cérebro não dividido, com agenesia de bulbos olfatórios. Em B, o corte mostra ventrículo único com tronco cerebral fazendo protusão para seu interior.*

Caso 6 (HCPA). Recém-nascida, feminina. Facies com globo ocular único e probóscito acima da órbita (ciclopia). Ao exame macroscópico, o encéfalo não mostra lobulação externa e os ventrículos estão unidos, com tronco cerebral fazendo saliência na luz ventricular. Havia associação com comunicação interventricular, pulmão direito com 2 lobos e hipoplasia suprarrenal. Conclusão: holoprosencefalia alobar (Fig. 6).

Resumo dos achados morfológicos nos seis casos é apresentado na Tabela 1.

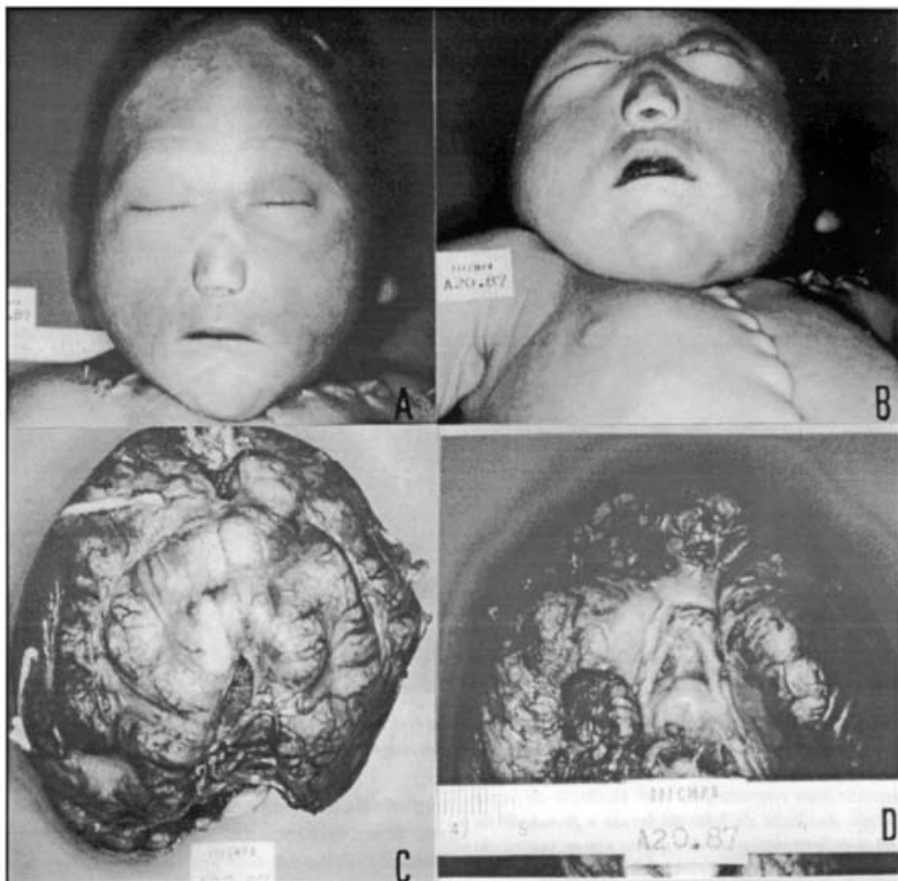
## COMENTÁRIOS

As anomalias faciais encontradas na holoprosencefalia se dividem em cinco: ciclopia, que se caracteriza por olhos inteira ou parcialmente fusionados em uma única órbita e probóscito acima desta; etmocefalia, que se apresenta com hipotelorismo extremo e probóscito; cebocefalia, com hipotelorismo, frequente microftalmia e nariz com uma única narina; agenesia pré-maxilar, com hipotelorismo, nariz plano, fenda labial e palatina mediana; e, por fim, anomalias faciais menos severas, como hipo ou hipertelorismo, nariz plano, fenda labial uni ou bilateral, coloboma de íris, incisivo central único. Casos transicionais podem ocorrer<sup>10</sup>. Entre os principais tipos faciais, a incidência de cada um é inversamente proporcional à sua severidade, sendo a única exceção a etmocefalia, que é o tipo mais raro, ocorrendo mais frequentemente no sexo feminino<sup>5</sup>. Pode haver associação com microcefalia<sup>11</sup>. É clássica a frase “as anomalias faciais permitem prever a intensidade



*Fig 3. Caso 3. Em A, pode-se ver facies constituída de órbita única e probócio situado acima da órbita. Em B, nota-se o cérebro arredondado, sem divisão. Em C, pode-se observar o ventrículo único aberto na porção inferior e agenesia de vermis cerebelar com IV ventrículo exposto na fossa posterior (setas). Em D, vê-se o ventrículo único e o tronco cerebelar proporcionalmente grande.*

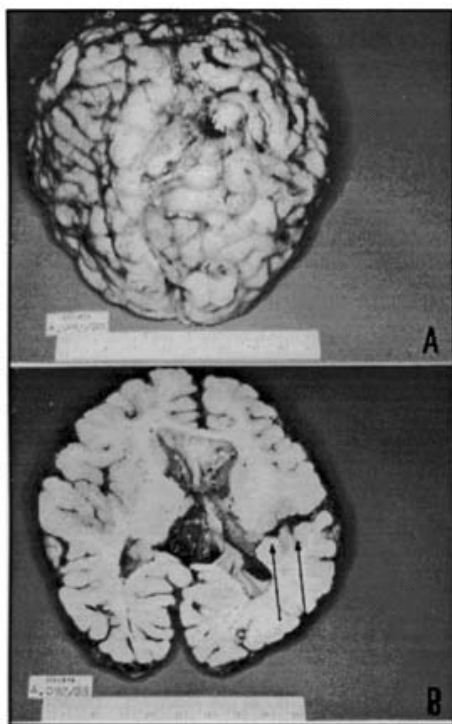
das malformações cerebrais”, porém as correlações são imperfeitas e inconstantes<sup>10</sup>. Dois dos casos aqui estudados apresentavam cebocefalia e outros dois ciclopia. Três casos estavam associados a outras malformações: em dois casos havia hipoplasia de suprarenais e, um deles, também havia comunicação interventricular e pulmão direito com dois lobos; no terceiro caso foi verificado haver comunicação interventricular, comunicação interatrial, atresia total da pulmonar, hidronefrose e hidroureter. A presença de comprometimento multissistêmico está associada a anormalidades cromossômicas, enquanto malformações cerebrais isoladas são vistas em pacientes com cariótipo normal, embora haja exceções<sup>8,10</sup>. Na literatura também há registros de que a holoprosencefalia está frequentemente associada a agenesia de suprarenal, a anoftalmia, pés cavos<sup>13</sup> e hidrocefalia<sup>11,13</sup>. Esta última, principalmente nos casos lobares e na ausência de anomalias faciais<sup>11</sup>.



*Fig 4. Caso 4. Em A, vê-se a facies com hipotelorismo e apêndice nasal malformado, com coana única, como pode ser melhor observado em B. Em C, o cérebro apresenta divisões anterior e posterior, mas encontra-se unido na região parietal. Em D, há união ainda da porção basal dos lobos frontais e ausência de bulbos olfatórios.*

Em três dos casos ora relatados havia comprometimento da diverticulação da vesícula posterior (rombencéfalo). Em dois deles o quarto ventrículo estava aberto na porção posterior por agenesia do vermis cerebelar. Existem relatos de agenesia de vermis na holoprosencefalia com ou sem encefalocele occipital<sup>7</sup>. Malformações do lobo temporal, com ausência do lobo da insula à direita e formação de um sulco posterior que alcança o ventrículo à direita, foram encontradas no Caso 5, que apresentava holoprosencefalia lobar.

Dos seis casos apresentados, dois eram alobares, três semi-lobares em um lobar. Não havia septação dos ventrículos em cinco, apesar de ter havido lobulação, principalmente nas regiões occipitais e frontais. Em um caso, os ventrículos estavam bem estruturados, mas havia ausência de septo lúcido. A ausência da fissura inter-hemisférica é a chave de toda a malformação. Na sua ausência não há formação da foice cerebral, do corpo caloso, dos plexos coróides e, provavelmente, está relacionada à hipoplasia do hipocampo<sup>1</sup>. Evidências indicam que a formação anormal da fissura inter-hemisférica é devida e exiguidade do mesênquima cefálico<sup>1,14</sup>. O mesênquima também tem



*Fig 5. Caso 5. Em A, observa-se o cérebro com dois hemisférios, embora a divisão na região parietal não se tenha completado. Em B, vêem-se os ventrículos laterais bem constituídos, com ausência de septo lúcido. Ausência do lobo da ínsula e formação de um sulco temporal posterior que se une ao ventrículo lateral direito (setas).*



*Fig 6. Caso 6. A facies mostra órbita única e probóscito acima da órbita.*

cavidade monoventricular supratentorial. No tipo semi-lobar ocorre formação parcial dos hemisférios cerebrais, principalmente da porção posterior, estando os cornos occipitais e temporais geralmente identificáveis e os cornos frontais fusionados. Na forma lobar, os hemisférios cerebrais estão completamente formados e as diferentes cavidades ventriculares, normais, são identificáveis. O terceiro ventrículo é normal, mas persiste fusão dos cornos frontais, com ausência de septo lúcido e hipoplasia dos lobos frontais<sup>11</sup>. Em quatro casos o tronco cerebral fazia saliência na luz do ventrículo único.

A agenesia dos bulbos e tratos olfatórios é achado frequentemente associados à holoprosencefalia<sup>4,5,12,16,18</sup>, mas pode ocorrer como uma malformação isolada ou estar presente em outras síndromes<sup>5,12</sup>.

Após realizar comparação entre cérebros de embriões humanos malformados em fases de desenvolvimento variadas e um grupo controle, conclui-se que muitas anomalias severas do sistema nervoso central - tais como ciclopia, sinoftalmia, arrinencefalia, anencefalia e holoprosencefalia - ocorrem nas quatro primeiras semanas após a ovulação<sup>14</sup>.

A holoprosencefalia é doença rara, que pode ser diagnosticada nos exames pré-natais através da ultrassonografia intrauterina<sup>3,4,15</sup>. A amniocentese pode ser realizada para determinar o cariótipo fetal<sup>4</sup>, caso haja suspeita de anomalias cromossômicas. Evidência as mostram que mais de 50% dos

influência no desenvolvimento cerebral. O grau de desenvolvimento do cérebro, na holoprosencefalia clássica, está relacionado à severidade da deficiência do mesênquima<sup>1</sup>. Na forma alobar, os hemisférios cerebrais não são formados. Há

recém-nascidos com holoprosencefalia possuem cariótipos normais. Quando os abortamentos são considerados há aumento desse índice<sup>5</sup>. Nas formas semi-lobar e lobar, o diagnóstico sonográfico é difícil ou impossível, devido à possibilidade de haver foice cerebral e estruturas faciais normais. O reconhecimento, na hora do parto, de um caso previamente insuspeitado de holoprosencefalia, decorre da presença de anomalias faciais, igualmente importante indicador prognóstico para a criança em questão, pois quanto mais graves as alterações faciais presentes, maior é a probabilidade de que a holoprosencefalia seja alobar, com baixas perspectivas de sobrevivida. Este diagnóstico também é importante para se reconhecer a necessidade de estudo cromossômico para guiar a conduta em gestações futuras<sup>4</sup>. Na ausência de anormalidade cromossômica, calculou-se haver um risco empírico de 6% na recorrência desta malformação<sup>3,4,6</sup>.

Poucas crianças com a forma alobar sobrevivem além do período neonatal imediato. As formas semi-lobar e lobar podem estar associadas com expectativa normal de vida<sup>4</sup>. Algumas crianças são tão levemente afetadas, que o diagnóstico da anomalia pode passar despercebido<sup>6</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Barkovich AJ, Quint DJ. Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly. *AJNR* 1993, 14: 431-440.
2. Barr M Jr, Hanson JW, Currey K, Sharp S, Toriello H, Schmickel RD, Wilson GN. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatrics* 1983, 102: 565-568.
3. Benke PJ, Cohen MM Jr. Recurrence of holoprosencephaly in families with a positive history. *Clin Genet* 1983, 24:324-328.
4. Chervenak FA, Isaacson G, Mahoney MJ, Tortora M, Mesologites T, Hobbins JC. The obstetric significance of holoprosencephaly. *Obst Gynecol* 1984, 63: 115-121.
5. Cohen MM Jr. Perspectives on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. *Teratology* 1989, 40: 211-235.
6. Cohen MM Jr, Halifax NS. An update on the holoprosencephalic disorders. *J Pediatrics* 1982, 101: 865-869.
7. De Morsier G. Études sur les dysraphies cranio-encéphaliques: VII. Télencéphalosynapsis: hémisphères cérébraux incomplètement séparés. *Psychiatr Neurol (Basel)* 1961, 141: 239-279 [12].
8. De Myer W. Holoprosencephaly (cyclopiarhinencephaly). In Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: North-Holland, 1977, Vol 30, p 431-478.
9. De Myer W, Zeman W. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, electroencephalographic and nosologic considerations. *Confinia Neurol* 1963, 23: 1-36.
10. De Myer W, Zeman W, Palmer CG. The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrics* 1964, 34: 256-263.
11. Gardeur D, Palmieri A. Pathologies malformatives et neonatales, Paris: Preparations Grandes Ecoles-Médecine, 1983, Vol VI, p 109-113.
12. Kobori JA, Herrick MK, Ulrich H. Arhinencephaly: the spectrum of associated malformations. *Brain* 1987, 110: 237-260.
13. Lambert JC, Ferrari M, Donzeau M, Hericort P, Boutte P, Walbaum R, Ayraud N. Association d'une hydrocéphalie héréditaire et d'une holoprosencéphalie. *Arch Fr Pediatr* 1983, 40: 397-399.
14. Muller F, O'Rahilly R. Mediobasal prosencephalic defects, including holoprosencephaly and cyclopiarhinencephaly in relation to the development of the human forebrain. *Am J Anat* 1989, 185: 391-414.
15. Nelson LH, King M. Early diagnosis of holoprosencephaly. *Ultrasound Med* 1992, 11: 57-59.
16. Okasaki H. Perinatal nervous system damage and malformations. In *Fundamentals of neuropathology*, New York: Igaku-Shoin 1983, p 261-262.
17. Probst FP. The holoprosencephalies. Berlin: Springer-Verlag 1979, p 33-34.
18. Slager U. Developmental malformations, Baltimore: Williams & Wilkins, 1970, p 226.