

Holoprosencefalia com probóscide. Relato de caso.

Holoprosencephaly with proboscis. Related of case.

Maria Tereza Girotto Matheus

Professora Titular de Histologia e Embriologia – UNESP e professora na FAI

Gildo Matheus

Professor Titular Patologia - UNESP e Professor na FAI

Giancarlo Parisoto

Mestre em Odontologia Preventiva e Social – UNESP e Professor na FAI.

Flávio Roberto Navasconi

Biólogo - FAI

José Pedro Herrera Reis Filho

Aluno do Curso de Medicina Veterinária

Luiz Henrique Baccarin

Aluno do Curso de Medicina Veterinária

Resumo

O termo holoprosencefalia é utilizado para designar o complexo de deformidades hemisféricas causadas por falha no desenvolvimento da vesícula prosencefálica. A displasia do andar médio da face, principalmente dos olhos e da pirâmide nasal, são variáveis e refletem a severidade da displasia encefálica. A frequência estimada da holoprosencefalia é de 1:15 000 nascimentos. A vesícula prosencefálica é a porção mais cranial do tubo neural. Aproximadamente na quinta semana de desenvolvimento ela se divide sagitalmente, dando origem, bilateralmente, às vesículas telencefálicas que formam os dois hemisférios cerebrais. Também se divide transversalmente originando o telencefalo e o diencéfalo e horizontalmente originando os bulbos olfatórios e vesículas ópticas. A ciclopia acontece exatamente nesta fase e esta malformação está relacionada com um defeito primário na formação do tubo neural, na extremidade anterior da notocorda e no mesoderma que a envolve e que se constitui em falha na indução entre os tecidos da face e do crânio. A face é caracterizada, concomitantemente, por grave defeito no desenvolvimento dos olhos e do nariz. Os olhos tornam-se mais ou menos fundidos na linha mediana, apresentando,

às vezes, um único órgão, localizado na posição da raiz nasal, mais frequentemente acima das pálpebras, raramente abaixo delas. Geralmente está associada a defeitos na formação do nariz que pode estar ausente ou apresentando uma probóscide

Palavras-chave

Holoprosencefalia – probóscide – ciclopia suíno

Abstract

The holoprosencephaly term used to assign the complex of hemispherical deformities caused by imperfection in the development of prosencephalic vesicle. The displasia of the middle floor of the face, mainly of the eyes and pyramid nasal, only variable and reflects the severity of the encephalic displasia. The frequency of the holoprosencephaly is 1:15 000 births. Approximately in the fifth week of development the prosencephalic vesicle it divides itself sagittal, giving to origin, bilaterally, s vesicles telencephalic that they form the two cerebral hemispheres. Too, if divides transversally originating telencephalon and diencephalon and

horizontally originating optics the olfactory bulbs and vesicles. The cyclopia happens accurately in this phase and this malformation is related with a primary defect in the chisel of the neural tube, in the previous extremity of notochord and in the mesoderm that involves it and that it consists in imperfection in induced enters the tissue of the face and the skull. The characterized face, concomitantly, for serious defect in the development of the eyes and the nose. The eyes become more or less casting in the median line, presenting, is times, located in the position of the nasal root, more frequent above of eyelid, rare below of them. Generally is associated the defects in the chisel of the nose that can be absent or presenting one proboscis.

Key-words

Holoprosencephaly - proboscis - cyclopia – pig.

Introdução

O desenvolvimento do prosencéfalo em humanos pode ser entendido seguindo uma série de fases cronológicas. Assim, a fase de indução dorsal abrange o período compreendido entre a terceira e quarta semana de gestação; a fase ventral, acontece da quarta a sexta semana de vida intra-uterina; a fase de neurogênese, ocorre entre a oitava e a décima sexta semana de desenvolvimento; a fase de migração, situa-se entre a décima segunda e a trigésima quarta semana gestacional; a fase organizacional, abrange o período compreendido entre a vigésima quarta semana estende-se até após o nascimento e a fase de mielinização, vai da vigésima quarta semana de gestação até dois anos pós-natal, sendo que cada uma delas se caracteriza por alterações diferentes durante o desenvolvimento (PÉREZ, 1989).

Durante a fase de indução dorsal ou neurulação primária tem lugar a formação e o fechamento do tubo neural, assim como o aparecimento das três vesículas cerebrais principais: prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. Defeitos ocorridos durante a neurulação primária causam anomalias como espinha bífida, anencefalia, mielocelos e encefalocelos. Na fase de indução ventral ou telencefalização é que se formam os hemisférios cerebrais (telencéfalo e diencéfalo), as vesículas

ópticas, os bulbos e os tratos olfatórios, a glândula hipófise e a parte da face. Transtornos durante esta fase causam a holoprosencefalia que se caracteriza por malformação do sistema nervoso central, ligada à linha média anterior cerebral, resultante de uma deficiência do prosencéfalo embrionário durante a segmentação e a clivagem. A vesícula prosencefálica é a porção mais cranial do tubo neural. Aproximadamente na quinta semana de desenvolvimento ela se divide sagitalmente dando origem, bilateralmente, às vesículas telencefálicas que formarão os dois hemisférios cerebrais. Também se divide transversalmente originando o telencéfalo e diencéfalo, e horizontalmente originando os bulbos olfatórios e vesículas ópticas (FRIEDE, 1989; NORONHA, 2001).

O prosencéfalo é responsável pela formação do lóbulo anterior do cérebro e na holoprosencefalia não ocorre a divisão para a formação dos hemisférios cerebrais bilaterais. Em consequência, os hemisférios cerebrais permanecem fundidos numa esfera única, com apenas uma cavidade central, isto é, um ventrículo único. Esta malformação é de extensão variável, sendo que a alobar é a mais severa. Neste caso o cérebro é diminuto, com ventrículo único, denominado holosfera, os giros são rudimentares, os bulbos, os tratos e tubérculos olfatórios estão ausentes (arrinencefalia) e a sua porção dorsal tem a forma de ferradura, em cujas bordas se acola fina membrana que é o teto da cavidade ventricular prosencefálica (BRASILEIRO FILHO et al., 1994). Esta falta de divisão acarreta defeitos no desenvolvimento das estruturas e funcionamento cerebrais, como microcefalia, convulsões, epilepsia e retardo mental grave; também compromete o desenvolvimento da face.

Com relação ao desenvolvimento facial, a holoprosencefalia alobar afeta intensamente o seu terço médio. Ocorrem anormalidades faciais como a ciclopia; a cebocefalia, que se caracteriza por apresentar o nariz achatado e de abertura única e situado abaixo dos olhos subdesenvolvidos e muito próximos; a etmocefalia, que consiste de uma probóscide que separa olhos muito juntos, ausência de nariz e olhos hipodesenvolvidos; a fenda facial mediana e hipo ou hipertelorismo ocular (ROACH, 1975; LAMEGO & BARBOSA-COUTINHO, 1994).

O desenvolvimento das vesículas ópticas ocorre

durante a indução ventral. Estas estruturas formam-se da expansão do diencéfalo até alcançar o ectoderma facial que a recobre. Este contato induz ativação do ectoderma local para a formação das lentes oculares. Ao mesmo tempo as paredes das vesículas ópticas diferenciam-se em duas camadas. As células da camada externa produzem melanina e constituem a retina pigmentária. As células da camada interna proliferam rapidamente e se diferenciam em uma variedade de tipos celulares como as da glia, as células ganglionares, os interneurônios e os neurônios fotorreceptores sensíveis à luz constituindo, todas elas, a retina neural. Posteriormente os axônios que se projetam das células ganglionares reúnem-se na base do olho para formarem o nervo óptico (RODRIGUÉZ et al., 2004).

A etiologia da ciclopia está relacionada com um defeito primário na formação do tubo neural, na extremidade anterior da notocorda e no mesoderma que a envolve e que se constitui em falha na indução entre os tecidos da face e do crânio (JUBB & KENNEDY, 1974). A face é caracterizada, concomitantemente, por grave defeito no desenvolvimento dos olhos e do nariz. Os olhos tornam-se mais ou menos fundidos na linha mediana apresentando, às vezes, um único olho_ ciclopia_ geralmente com quatro pálpebras, localizado na posição da raiz nasal, mais frequentemente acima das pálpebras, raramente abaixo delas. Geralmente está associada a defeitos na formação do nariz que pode estar ausente ou apresentando uma probóscide. (RANGEL, 1977). Os portadores desta malformação têm problemas endocrinológicos devido às malformações que afetam a linha média encefálica, onde se localiza a hipófise e o hipotálamo, que são órgãos centrais de controle do sistema endócrino. A presença de alterações endócrinas aumenta a morbidade e a mortalidade dos pacientes (JIMÉNEZ, 2005) que, quando chegam a termo, podem apresentar ainda, disfunções motoras, alterações ósseas, cardíacas e gastrintestinais.

A etiologia desta malformação está ligada a cromossomopatias e estas estão presentes em 40% dos casos, sendo mais freqüente, a trissomia do cromossoma 13 (JIMÉNEZ, 2005) podendo, entretanto, ocorrer ainda devido a fatores maternos, exposições ambientais, infecções pré-natais ou agentes teratogênicos (MASSONETTO et al., 2003). Também, têm-se observado malformações similares à ciclopia em ovinos, bovinos, galiná-

ceos e cães. Quando em ovinos estudos detalhados levam em consideração a presença de *Veratrum californicum*, nas pastagens (JUBB; KENNEDY; PALMER, 1988).

Assim, dada a raridade da holoprosencefalia com probóscide tanto em animais domésticos quanto em humanos, bem como a escassez de casos publicados, mormente relacionados à provável etiopatogenia desta malformação, é que nos propusemos a relatar o presente caso enfocando, principalmente, seus aspectos embriopatogênicos.

Material e métodos

Suíno, natimorto, preservado, apresentando ainda o cordão umbilical não ressecado, macho, com desenvolvimento abdominal, torácico, de membros e cabeça aparentemente normais (Fig.1). referido animal, segundo a informação de seu proprietário, pertencia a uma ninhada de sete filhotes, seis dos quais não apresentaram nenhuma alteração macroscópica e tiveram desenvolvimento pós-natal normal.



Fig. 1 - Suíno ciclope evidenciando grave defeito no desenvolvimento dos olhos e focinho.

O exame clínico mais detalhado evidenciou que o revestimento tegumentar apresentou-se característico para a espécie. Contudo, os cascos mostraram-se amolecidos e deformados, com suas porções distais longas e abauladas. A cabeça, muito embora proporcional ao corpo, chamou a atenção por portar diversas anomalias faciais.

Apresentava apenas um olho mediano com coloração azulada, exoftálmico, cuja pálpebra não o re-

vestia. A localização anatômica dos pavilhões era normal. A mandíbula estava desenvolvida e com a presença dos elementos dentais, porém, a língua apresentava macroglossia.

O terço médio da face era hipodesenvolvido: os ossos maxilares não estavam totalmente formados e fusão na linha média ocorreu apenas com a presença de tecido mole; mesmo assim não apresentava fendas labial e/ou palatina. A região nasal foi a mais atingida com relação à face. Esta estrutura era rudimentar e caracterizada por uma probóscide (Fig.2 e 3). A probóscide consistia em uma narina única, sem septo nasal; constituída por tecido tegumentar, de revestimento, e componentes fibrosos, apenas tecidos moles. A cavidade nasal, praticamente virtual, apresentava atresia coanal.



Fig. 2 - Vista frontal mostrando hipodesenvolvimento nasal com o aparecimento de probóscide; olho único situado na linha mediana, extremamente azul (ciclopia), processo maxilar anômalo.



Fig. 3 - Vista frontal mostrando probóscide afastada superiormente, permitindo visão total de olho único situado na linha mediana (ciclopia).

O estudo radiográfico do crânio foi confirmatório para holoprosencefalia alobar e probóscide associado à atresia coanal (Fig.3 e 4).



Fig. 4 - Aspecto radiográfico abrangendo tórax normal e cabeça com malformação congênita.



Fig. 5 - Aspecto radiográfico da cabeça comprovando ausência de formação das estruturas derivadas do processo frontonasal.

Discussão

A maioria dos indivíduos portadores desta malformação são natimortos ou abortados. Na literatura mundial não existem relatos, em humanos, onde portadores de ciclopias tenham apresentado sobrevivência superior a dois anos (VIVAS et al., 1997). A holoprosencefalia alobar ocorre em humanos na frequência estimada de 1: 15000 nascimentos (CASTRO JUNIOR et al. 2000). Segundo Coelho (2002) a ciclopia é uma alteração observada em bovinos e suínos, com relativa frequência, porém sem citá-la quantitativamente.

Conhecer os mecanismos que acontecem em cada fase permite compreender melhor os principais transtornos que ocorrem no desenvolvimento do cérebro, tais como a anencefalia, a holoprosencefalia, a microcefalia, as desordens na migração celular e as displasias corticais, entre outras (PÉREZ, 1989). Transtornos durante a fase de indução ventral ou telencefalização causam a holoprosencefalia, que em termos gerais consiste em uma incompleta divisão do prosencéfalo, no telencéfalo e no diencéfalo e uma hipoplasia ou ausência dos bulbos do e trato olfatórios.

Estudos de genética molecular, nos últimos dez anos, têm ajudado a compreender a causa de algumas malformações cerebrais congênitas e mostrado que a placa neural é subdividida por fatores solúveis que, através de gradientes e de uma grelha molecular, transmitem informação posicional às células-mãe neuronais. Alguns destes fatores solúveis são Fgf8 e proteínas da família BMP. As células-mãe neuronais interpretam a informação posicional em termos de expressão de combinações de fatores da transcrição. Tais combinações seriam finalmente responsáveis pela formação de linhagens neuronais específicas: corticais, talâmicas, entre outras, a partir de regiões neuroepiteliais específicas. Além disso, a informação posicional “primária” pode fazer com que determinadas regiões do primórdio neural (organizadores secundários) segreguem novos fatores solúveis. Estes dariam por sua vez lugar a uma nova informação posicional, de influência mais restrita, e assim repetir-se-ia o processo localmente acrescentando “pormenor” a uma certa região. Este entendimento talvez possa ser empregado para diagnóstico precoce destas alterações cerebrais e à sua prevenção (BOLADO, 2002). Fatores de indução do desenvolvimento não só do cérebro como também de todo o embrião geram padrões espaços-temporais de expressão que vão determinar os eixos morfológico do indivíduo. Desta maneira a organização estrutural do tecido está marcada principalmente por uma indução rostral e outra caudal (eixo dorso ventral). Entretanto, também, interferem fatores cujos eixos de organização permitem uma bilateralidade de estruturas como ocorre com as vesículas ópticas e possivelmente com outros órgãos simétricos (RODRÍGUEZ et al. 2004).

A ciclopia é a mais grotesca e repelente deformidade do olho entre as alterações de desenvolvimento cérebro-facial mediano.

Estudos realizados por Rodríguez et al. (2004) com relação à ciclopia descrevem que o tipo de indução recebida pelo ectoderma neural na região específica de formação das vesículas ópticas parece ser um processo ligado a um grupo de fatores de transcrição (**Six3**, **Pax6** y **Rx1**) que se expressam no extremo anterior da placa neural. Posteriormente, o domínio de expressão destes fatores de transcrição se bifurca em duas regiões simétricas, cada uma das quais origina uma vesícula óptica. A proteína **PAX6** é especialmente relevante na formação das lentes e retina e sua ausência afeta sensivelmente os olhos. Mutantes heterozigóticos para este fator, em humanos e ratos apresentam olhos menores que o normal e os mutantes homozigóticos apresentam ausência de olhos. Ainda, segundo este autor, são outros os fatores que intervêm na separação de um único campo óptico em dois campos bilaterais. Para isto depende, principalmente, da secreção de **Sonic hedgehog** (SHH). Esta proteína está ligada diretamente ao padrão de indução ventral do prosencéfalo e induz a expressão de vários genes do desenvolvimento (**Shh** e **Nkx-2.2**) na região ventral do tubo neural. Mutações no gene **Sonic hedgehog** (Shh) ou uma inibição no processamento de sua proteína formam uma pequena porção de casos que apresentam holoprosencefalia e estes casos podem estar acompanhados inclusive pela ciclopia. Acredita-se que a proteína SHH suprime a expressão de **Pax6** na região central do embrião dividindo o campo de expressão de **Pax6** em dois. O papel do gene **Shh** foi confirmado mediante estudos em ratos mutantes. Em ratos **Shh**-/- o autor encontrou ausência das estruturas que derivam do prosencéfalo ventral e não houve a divisão do campo óptico originando a ciclopia e também não houve divisão da vesícula prosencefálica para a formação do cérebro direito e esquerdo. Todas estas alterações encontradas são características da holoprosencefalia nos humanos.

Além dos componentes genéticos os fatores ambientais são críticos nos casos de holoprosencefalia. Na ciclopia as alterações resultam de mutações que surgem quando os teratógenos bloqueiam a biossíntese do colesterol; um

mecanismo complexo que conecta o mecanismo do colesterol ao desenvolvimento embrionário no cérebro. Os teratógenos que causam ciclopia bloqueiam especificamente uma via de sinalização crítica que se origina num **locus gênico** denominado **hedgehog sonic**. Proteínas do gene **sonic hedgehog**, devem ser derivadas e ligadas ao colesterol para gerar seu sinal. O efeito teratogênico não está no gene, mas na capacidade do cérebro embrionário responder ao sinal **sonic hedgehog**. A alteração no transporte do colesterol impede as células embrionárias responder ao sinal que dirige os movimentos celulares, essenciais na formação do cérebro em desenvolvimento (RODRÍGUEZ et al. 2004).

Os principais teratógenos em *Veratum californicum* são os alcalóides, ciclopamina e jervina, um inibidor distal da biossíntese de colesterol que pode produzir defeitos semelhantes à ciclopia em embriões de galinhas. A exposição de um embrião de galinha (ou de explante de embrião de galinha “in vitro”) à jervina, em estágios intermediários a definitivo induz à ciclopia (CHEVILLE, 2004).

Os alcalóides da planta *Veratum californicum* e os etanóis são drogas que podem afetar o mesoderma pré-cordal durante a gastrulação e a placa neural durante a gestação. Esta planta só produz toxicidade se for ingerida entre o décimo e décimo quinto dia de gestação. Nos Estados Unidos a ciclopia ocorre em fetos de ovelhas, nos estados situados a oeste. Em outros lugares se tem observado em algumas raças bovinas e em suínos. Esta malformação pode ser manipulada experimentalmente, porém a sobrevivência dos animais portadores desta alteração genética é nula. Uma das causas é a ingestão, por parte das mães, de uma planta denominada *Veratrum californicum* (JUBB, KENNEDY; PALMER, 1998). Segundo Cheville (2004) a capacidade teratogênica da *Veratrum californicum* limita-se a um pequeno período que compreende sua ingestão entre o décimo e o décimo quinto dia de gestação, em ovelhas.

Como o animal em questão é um suíno cuja mãe não entrou em contato com etanóis e também não ingeriu *Veratum californicum* e os outros seis filhotes são normais à anomalia apresentada deve estar ligada à produção de proteínas causa-

doras da holoprosencefalia neste animal.

Conclusão

Do exposto pode-se concluir que:

- A malformação descrita foi um transtorno decorrente da ausência de desenvolvimento do prosencéfalo que origina o lóbulo frontal do cérebro;
- A falta de divisão do lóbulo frontal, para formar os hemisférios cerebrais direito e esquerdo, causou as malformações faciais;
- As malformações faciais afetaram os olhos, a região nasal e levaram ao hipodesenvolvimento do terço médio da face;
- O conjunto de malformações observadas mostraram-se incompatíveis com a vida.

Referências

- BOLADO, G.A. Mecanismos de formação das regiões do cérebro anterior. **Rev. Neurol.** 34(5): 490, 2002.
- BRASILEIRO FILHO, G.; PITELLA, J. E. H.; PEREIRA, F.E.L.; BAMBIRRA, E.A.; BARBOSA, A.J.A. **Bogliolo Patologia**. 5. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
- CASTRO JUNIOR, N.P.; GRANATO, L.; FIGUEIREDO, M.S.; RIOS, O.A.B. Holoprosencefalia com probóscide: caso clínico. **Rev. bras. otorrinolaringol.**, 66(3): 267-6, 2000.
- COELHO, H.E. **Patologia veterinária**. Barueri: Editora Manole Ltda, 243p., 2002.
- CHEVILLE, N.F. **Introdução à patologia veterinária**. 2ª. ed. São Paulo: Editora Roca Ltda, 334p. 2004.
- FRIEDE, R.L. Developmental neuropathology. 2.Ed. New York: Springer-Verlag, 1989:296-308. **In.** NORONHA, L.; RAMON CORAL .GHANEM, R.C.; MEDEIROS, F.; KNOPFHOLZ, J.T.A.; MAGALHÃES, T.A.; SAMPAIO, G.A.; SERAPIÃO, M.J.; TORRES, L.F.B. Holoprosencefalia. Análise do seu espectro morfológico em doze casos de autópsia. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** 59(4), 2001.

JIMÉNEZ, V. Holoprosencefalçia. Ciclopes y otras malformaciones em el siglo XXI , 2005. www.websalud.com/articulo.html. Acesso em: 29 abr. 2006.

JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Patologia de los animales domésticos**. Editorial Agropecuária Hemisfério Sur, 3^a. ed., 1988.

LAMEGO, I.S.; BARBOSA-COUTINHO, L.M. Holoprosencefalia: estudo de seis casos. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 52: 523-29, 1994.

MASSONETTO, J.C.; ASSIS, P.S.R.; ASSIS, C.R.; MORIMOTO, D.K.; SILVA, R.V.; OLIVEIRA, L.R. Holoprosencefalia. **Femina**, 31(9): 795-801, 2003.

PÉREZ, J. S. El gen de la ciclopia, 1989. Disponível em: <www.encuentros.uma.es/encuentros89/ciclopia.htm>. Acesso em: 12 jun. 2006.

RANGEL, N. M. Fundamentos de embriologia especial humana (segmentar). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.

ROACH, E; DeMEYER, W.E.; PALMER, K. Holoprosencephaly: birth data, genetic and demographic analysis of 30 families. **Birth Defects**, 11:294-313 , 1975.

RODRIGUÉZ, W.P.; CARMENATE, M.T.C.; RODRIGUEZ, N.; URQUIAGA, R.; LOMBILLO, R.D.. Ciclopía. Reporte de un caso en la especie ovina de la raza Pelibuey. Instituto Medicina Veterinaria, CENEDI, UNAH. Cerro. Ciudad Habana. Cuba. Acesso em 19 maio 2006. VII Congresso Virtual Hispanoamericano de Anatomia Patológica. Realizado de 1-31 de marco de 2004.

VIVAS, E.; ZAMBRAMO, J. RUTH, N.; GUERREIRO, C.A.; MANRIQUE, G.; RODRÍGUEZ, Z.; SANTANA, O. Holoprosencefalia lobar: a propósito de 2 casos. **Col. med. Estado Táchira**, 6(1): 32-5, 1997. Disponível em: <<http://bases.bireme.br>>. Acesso em: 11 jun. 2006.