Displasia septoóptica (síndrome de De Morsier): revisión de la literatura a propósito de dos casos

Septo-optic dysplasia (De Morsier's syndrome): review of the literature and two cases report

Iván I. Gómez-Castro*, Sergio Soto-Martínez y Luis R. Rivera-Guzmán

Servicio de Resonancia Magnética, Medimagen, Acapulco de Juárez, Guerrero, México

RESUMEN

La displasia septoóptica (DSO) es una malformación del sistema nervioso clínicamente variable, la cual presenta agenesia del *septum pellucidum*, hipoplasia de los nervios ópticos y, a menudo, deficiencias simples o múltiples de las hormonas hipotálamo-hipofisarias. Cuando se asocia a alguna otra alteración, se denomina *displasia septoóptica plus*. Se presentan dos casos de displasia septoóptica: el primero con un cuadro clínico de epilepsia refractaria a tratamiento, el cual se asocia a inversión hicocampal incompleta, el segundo caso debuta con déficit visual y con talla baja para la edad.

Palabras clave: Displasia septoóptica. *Septum pellucidum*. Enfermedades pituitarias. Enfermedades nervios ópticos.

ABSTRACT

The septo-optic dysplasia (SOD) is a malformation of the nervous system clinically variable, which presents agenesis of septum pellucidum, hypoplasia of the optic nerves and, often, simple or multiple deficiencies of the hypothalamic-pituitary hormones. When it is associated with some other alteration, it is called septo-optic dysplasia plus. Two cases of septo-optic dysplasia are presented: the first one with a clinical picture of epilepsy refractory to treatment, which is associated with incomplete hippocampal inversion, the second case debuts with visual deficit and with short stature for age.

Key words: Septo-Optic Dysplasia. Septum Pellucidum. Pituitary Diseases. Optic Nerve Diseases.

Correspondencia:

*Iván Ignacio Gómez Castro

E-mail: dr.ivan.gomez.castro@outlook.com

Recibido: 18-05-2019

Aceptado: 04-06-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000133

1665-2118/©2019 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La displasia septoóptica (DSO) o síndrome de De Morsier corresponde a una patología clínicamente heterogénea, la cual muestra alteración en el desarrollo del *septum pellucidum*, hipoplasia de los nervios ópticos e insuficiencia pituitaria variable. La prevalencia reportada de DSO por EUROCAT se calculó entre 1.9 - 2.5 por 100,000 nacimientos¹⁻⁴.

La etiología de la DSO es idiopática, probablemente multifactorial, con causas asociadas tanto ambientales como genéticas. El mayor número se presentan como casos esporádicos y de forma más infrecuente como casos familiares^{5,6}.

En el presente estudio mostramos las características clínico-radiológicas de dos pacientes con DSO, así como la valoración de alteraciones concomitantes de la génesis cerebral.

CASO 1

Se trata de un paciente masculino de 2 años y 8 meses de edad, sin antecedentes relevantes para el padecimiento actual, al cual le solicitan estudio de resonancia magnética (RM) de cráneo por diagnóstico de epilepsia refractoria a tratamiento. La RM destacó la ausencia de *septum pellucidum*, y se asoció a hipoplasia de nervios, quiasma y cintillas ópticas de predominio derecho. Así mismo, se identificó una glándula hipófisis pequeña con neurohipófisis en el sitio anatómico posterior normal. Los fórnices se identifican en situación baja y unidos hacia la línea media (Figs. 1 y 2).

Se revisan las alteraciones concomitantes, y se observa ambos hipocampos redondeados y

FIGURA 1. A: secuencia FSIR axial. B: secuencia T2 FLAIR, en la que se identifica ausencia del *septum pellucidum*, y aplanamiento del techo de los ventrículos laterales, con estrechamiento de los bordes inferiores de los mismos.

FIGURA 2. A-B: imagen axial de secuencia T1 SPGR, los nervios ópticos se aprecian delgados en ambos lados, así mismo el quiasma óptico y cintillas ópticas son pequeños.

medializados, con disminución en sus volúmenes. Hallazgos que son compatibles con inversión hipocampal incompleta bilateral (Fig. 3).

CASO 2

Paciente masculino de 7 años y 3 meses de edad sin antecedentes relevantes. Se le realiza un estudio de RM por sospecha de DSO. Presenta déficit visual bilateral, a la exploración

FIGURA 3. Se aprecia disminución de volumen de ambos hipocampos, de morfología redondeada y de apariencia medializada, con eje vertical similar al transversal. Los surcos colaterales aparecen verticalizados y producen una pequeña depresión en el piso del asta temporal.

de fondo de ojo muestra papilas pequeñas con imagen de doble contorno, como datos de atrofia óptica bilateral, así mismo presenta talla baja para la edad. En el estudio se observa ausencia del *septum pellucidum*, con hipoplasia de nervios ópticos de predominio en el derecho. Se aprecia disgenesia del cuerpo calloso por adelgazamiento en su tronco (Fig. 4).

Se visualiza hipoplasia hipofisiaria e infundibular, y se observa la neurohipófisis en situación ectópica a la altura del *tuber cinereum* del hipotálamo (Fig. 5).

DISCUSIÓN

La displasia septoóptica (DSO) fue definida como síndrome por primera vez por Georges De Morsier en 1956. En estudios *post mortem*, De Morsier constató la ausencia del *septum pellucidum* en 36 casos, en 8 de los cuales se identificaron alteraciones asociadas en el

FIGURA 4. A: adquisición coronal de secuencia FIESTA, en donde se visualiza agenesia del *septum pellucidum* con aplanamiento irregular del techo de los ventrículos laterales. B: adquisición sagital del nervio óptico derecho en secuencia T2, en donde se visualiza hipoplasia del nervio óptico por adelgazamiento del mismo.

FIGURA 5. A: reconstrucción sagital. B: reconstrucción coronal de secuencia T1 SPGR, en donde se observa imagen hiperintensa globular a la altura del *tuber cinereum* del hipotálamo, que corresponde a neurohipófisis en situación ectópica.

nervio óptico. Sin embargo, David Reeves previamente, en 1941, estudió la ausencia congénita del *septum pellucidum*, y en uno de los casos describió alteración en el desarrollo óptico^{1,7-9}.

En el año 1970, Selna Kaplan, Melvin Grumbach y William Hoyt publican en el *Pediatric Research* un reporte de 6 casos de síndrome de

dismorfismo pituitario, hipoplasia de nervios ópticos y malformación del prosencéfalo. A su vez, distintos médicos en la década de los años de 1970 reportaron la asociación específica de la DSO con dismorfismo/hipoplasia de la hipófisis. De estos reportes, el trabajo más representativo fue el de William Hoyt, et al (1970) publicado en *The Lancet*. Debido a estos trabajos, la asociación de la DSO como había sido descrita y las alteraciones hipofisiarias también llegaron a denominarse como síndrome de *Kaplan-Grumbach-Hoyt*^{4,10-12}.

La incidencia actual reportada es variable, y se identifica un rango de 3.5 a 10.9 casos nuevos por 100,000 habitantes/año. En contraste con los registros de EUROCAT se calculó una prevalencia de DSO entre 1.9 y 2.5 por 100,000 nacimientos^{3,13}.

La etiología de la DSO es desconocida, y se han propuesto diversos factores etiológicos, incluyendo diabetes gestacional, abuso de sustancias, infección por citomegalovirus y el uso de fármacos (como los antiepilépticos y la quinidina). Así mismo, se han implicado mutaciones genéticas en la patogenia de la enfermedad, principalmente alteración en los genes SOX2, SOX3 y HESX1^{6,13-16}.

La DSO es una malformación del sistema nervioso que incluye la hipoplasia de uno o, más frecuentemente, ambos nervios ópticos, malformaciones de la línea media (ausencia del *septum pellucidum*) y deficiencias simples o múltiples de las hormonas hipotálamo-hipofisiarias. Cuando se asocia a alguna otra anomalía se conoce como *displasia septoóptica plus*. A menudo, la ausencia de *septum pellucidum* se observa junto con disgenesia del cuerpo calloso. Así mismo, la DSO puede presentarse

en concomitancia con otros trastornos del desarrollo cerebral, como la holoprosencefalia, esquizefalia, heterotopías, agenesia olfatoria, ausencia de neurohipófisis, estenosis del acueducto de Silvio y malformación de Chiari^{5,17,18}.

El déficit hormonal no es un hallazgo constante, pero debe estudiarse cuidadosamente, pues de ello depende parte del tratamiento. Morishima, et al. en un metaanálisis observó que de 191 casos reportados de DSO en 10 estudios (de 1980 a 1985) en 145 pacientes se asoció a hipopituitarismo. Así mismo, Roessmann, et al. han propuesto que el hipopituitarismo parece ser secundario a un daño hipotalámico en lugar de a un defecto hipofisario intrínseco. La hormona que con mayor frecuencia se altera es la hormona del crecimiento, pero también pueden presentarse deficiencias de la hormona antidiurética, adenocorticotropa y la hormona estimulante de tiroides. Es importante tener en cuenta que el hipopituitarismo puede evolucionar con el tiempo, por lo que los pacientes deben mantenerse bajo un cuidadoso seguimiento endocrinológico¹⁹⁻²³.

Los pacientes con DSO no suelen presentar una entidad clínica específica, y se identifican diversos patrones fenotípicos. La amplia gama de variabilidad observada probablemente se puede atribuir a la interacción entre los factores ambientales y genéticos asociados al síndrome. Los signos clínicos comunes incluyen deterioro visual variable, parálisis cerebral y convulsiones, con la presencia de otros déficits neurológicos asociados. Los niños con DSO pueden desarrollar ictericia, hipoglucemia neonatal, hipogonadismo y retardo en el desarrollo²⁴.

Son pocos los estudios que reportan la asociación de DSO con alteraciones en los hipocampos, en contraste con nuestro reporte de casos en el cual uno de ellos se asoció a inversión hipocampal incompleta. En el desarrollo fetal normal, el hipocampo se invierte dentro del lóbulo temporal medial; al no ocurrir esa inflexión progresiva, el hipocampo conserva una morfología redonda o piramidal. Esta alteración, en diferentes estudios, ha sido denominado como *inversión hipocampal incompleta*, malrotación hipocampal o como modificación morfológica hipocampal. Riedl, et al, en una serie de 30 casos de DSO, reportan la presencia de alteraciones en el tamaño y orientación de los hipocampos en un 43% de los casos, así mismo determinaron que esta asociación implica un fenotipo más grave, ya que desde el punto de vista clínico visualizaron que la concomitancia de estas alteraciones está fuertemente asociada a una mayor frecuencia de anormalidades hipofisarias y síntomas neurológicos graves^{10,25,26}.

Para el diagnóstico de la DSO tienen un papel importante los estudios de imagen seccional, y ante la sospecha de esta patología, además de valorar el *septum pellucidum*, es importante investigar los hallazgos asociados, tales como hipoplasia óptica, hipoplasia hipotálamo-hipófisis, adelgazamiento del tallo infundibular y ectopia o ausencia de la neurohipófisis. El estudio de elección es la RM, ya que valora de manera más óptima las alteraciones de la vía óptica y del eje hipotálamo-hipófisis comparativamente con la tomografía computarizada^{18,27,28}.

Típicamente, la RM muestra la ausencia del *septum pellucidum*, y los ventrículos laterales se visualizan en forma de caja. En adquisiciones

coronales se pueden identificar las astas frontales, en su porción inferior, en forma de pico y que apuntan hacia abajo. Los fórnices suelen identificarse en situación baja y fusionados hacia la línea media. El quiasma y uno o ambos nervios ópticos se observan delgados. Suele identificarse al infundíbulo e hipófisis pequeños, pudiendo notarse la ausencia o ectopia de la hipófisis posterior. También pueden identificarse por RM malformaciones asociadas del desarrollo cortical^{18,27-29}.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Los autores del trabajo declaran que no hubo fuentes de financiamiento para la realización del estudio.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o

sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

- De Morsier G. Etude sur les Dysraphies crânio-encéphaliques: III. Agénésie du septum lucidum avec malformation du tractus optique. La dysplasie septo-optique. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1956;77:267-92.
- Costa Alcácer I, López García MJ, Moreno Ruiz MA, Lucas Sáez E, Ruiz González E, Vizuete del Río J. Displasia septo-óptica de presentación neonatal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2012;3(1):76-80.
- Garne E, Rissmann A, Addor MC, Barisic I, Bergman J, Braz P, et al. Epidemiology of septo-optic dysplasia with focus on prevalence and maternal age - A EUROCAT study. *Eur J Med Genet.* 2018;61(9):483-8.
- Rubio Rodríguez CG, Rodríguez Gil R. Hipoplasia del nervio óptico en el contexto del síndrome de De Morsier. *Arch Soc Canar Oftal.* 2017;28:116-2.
- Kumar V, Karunakaran A, Valakada J. Septo-optic dysplasia. *International Ophthalmology.* 2018;38(1):337-8.
- Kelberman D, Dattani MT. Genetics of septo-optic dysplasia. *Pituitary.* 2007;10(4):393-407.
- Reeves DL. Congenital absence of the septum pellucidum. *Bull John Hopkins Hosp.* 1941;69:61-71.
- Riedl S, Vosahlo J, Battelino T, Stirn-Kranjc B, Brugger PC, Prayer D, et al. Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr.* 2008;167(11):1269-76.
- Ferran KD, Paiva IA, Gilban DL, Resende M, Souza MA, Beserra IC, et al. Septo-optic dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(3):400-5.
- Kaplan SL, Grumbach MM, Hoyt WF. A syndrome of hypopituitary dwarfism, hypoplasia of the optic nerves and malformation of the prosencephalon: Report of six patients. *Pediatr Res.* 1970;4:480-1.
- Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism [Letter]. *Lancet.* 1970;1:893-94.
- Zoric L, Nikolic S, Stojic M, Zoric D, Jakovljevic S. Septo-optic dysplasia plus: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:191.
- Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr.* 2006;148:85-8.
- Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Mårtensson IL, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet.* 1998;19:125-33.
- McNay DE, Turton JP, Kelberman D, Woods KS, Brauner R, Papadimitriou A, et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocr Metab.* 2007;92:691-7.
- Kelberman D, Dattani MT. Septo-optic dysplasia—novel insights into the aetiology. *Horm Res.* 2008;69:257-65.
- Benson JC, Nascene D, Truwit C, McKinney AM. Septo-optic dysplasia: assessment of associated findings with special attention to the olfactory sulci and tracts. *Clinical Neuroradiol.* 2019;29(3):505-13.
- Salzmann E, Bernocco F, Surur A. Displasia septo-óptica. *Rev Argent Radiol.* 2018;82:36-8.
- Morishima A, Aranoff G. Syndrome of septo-optic pituitary dysplasia: the clinical spectrum. *Brain Dev.* 1986;8:233-9.
- Izenberg N, Rosenblum M, Parks J. The endocrine spectrum of septo-optic dysplasia. *Clin Pediatr.* 1984;23:632-6.
- Roessmann U, Velasco M, Small E, Horia A. Neuropathology of "septo-optic dysplasia" (de Morsier syndrome) with immunohistochemical studies of the hypothalamus and pituitary gland. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1987;46:597-608.
- Vargas Díaz J, Sardiñas Hernández N, Pestana Knight EM, Rodríguez García G, Novoa López L, Rojas Massipe E. Displasia septo-óptica o síndrome DeMorsier: Presentación de 1 caso y revisión bibliográfica. *Rev Cubana de Ped.* 2000;72(4):306-7.
- Saranac L, Gucev Z. New insights into septo-optic dysplasia. *Prilozi.* 2014;35(1):123-8.
- Khardenavis S, Karthik DK, Deshpande A. Septo-Optic Dysplasia: A Mini Review. *J Otolaryngol ENT Res.* 2018;10(1):00299.
- Bajic D, Kumlien E, Mattsson P, Lundberg S, Wang C, Raininko R. Incomplete hippocampal inversion-is there a relation to epilepsy? *Eur Radiol.* 2009;19(10):2544-50.
- Gamss RP, Slasky SE, Bello JA, Miller TS, Shinnar S. Prevalence of hippocampal malrotation in a population without seizures. *Am J Neuroradiol.* 2009;30(8):1571-3.
- Alt C, Shevell MI, Poulin C, Rosenblatt B, Saint-Martin C, Srour M. Clinical and radiologic spectrum of septo-optic dysplasia: review of 17 cases. *J Child Neurol.* 2017;32:797-803.
- Maurya VK, Ravikumar R, Bhatia M, Rai R. Septo-optic dysplasia: Magnetic Resonance Imaging findings. *Med J Armed Forces India.* 2015;71:287-9.
- Salmela MB, Cauley KA, Nickerson JP, Koski CJ, Filippi CG. Magnetic resonance diffusion tensor imaging (MRDTI) and tractography in children with septo-optic dysplasia. *Pediatr Radiol.* 2010;40:708-13.