

## Hidrocefalia por hiperplasia de plexos coroideos en un paciente con mosaicismo de trisomía 9. Un verdadero reto diagnóstico y terapéutico

Patricia Puerta-Roldán, Antonio Guillén-Quesada, Rosalía Carrasco, Jordi Muchart, Mercedes Serrano, Enrique Ferrer

Servicio de Neurocirugía (P. Puerta-Roldán, A. Guillén-Quesada, E. Ferrer); Servicio de Cirugía Pediátrica (R. Carrasco); Servicio de Diagnóstico por la Imagen (J. Muchart); Servicio de Medicina Genética y Molecular (M. Serrano). Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona, España.

### Correspondencia:

Dra. Patricia Puerta Roldán. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona).

### E-mail:

puertaroldan82@gmail.com

### Aceptado tras revisión externa:

15.05.17.

### Cómo citar este artículo:

Puerta-Roldán P, Guillén-Quesada A, Carrasco R, Muchart J, Serrano M, Ferrer E. Hidrocefalia por hiperplasia de plexos coroideos en un paciente con mosaicismo de trisomía 9. Un verdadero reto diagnóstico y terapéutico. Rev Neurol 2017; 65: 112-6.

© 2017 Revista de Neurología

**Introducción.** La trisomía 9 es una cromosomopatía inusual en pacientes nacidos vivos, que frecuentemente se acompaña de anomalías funcionales y estructurales del sistema nervioso central. Entre otras muchas alteraciones, varios trabajos en la bibliografía anglosajona demuestran una asociación entre cromosomopatía 9 y patología de los plexos coroideos.

**Caso clínico.** Varón de 4 meses de vida con mosaicismo de trisomía 9 asociado a hidrocefalia secundaria a hiperplasia de los plexos coroideos, que fue remitido por clínica de hipertensión intracraneal. El procedimiento derivativo de líquido cefalorraquídeo por el que optamos inicialmente provocó una ascitis masiva debida a la producción desmesurada de líquido cefalorraquídeo, y desembocó en una cascada de múltiples intervenciones quirúrgicas, entre las que se incluyeron procedimientos endoscópicos y derivativos.

**Conclusiones.** Se trata de un ejemplo más de asociación entre patología de los plexos coroideos y cromosomopatía 9. Debido a su escasa incidencia, es difícil establecer el diagnóstico de hidrocefalia secundaria a hiperplasia de los plexos y, por tanto, el tratamiento más adecuado. En este tipo de hidrocefalia existe un doble mecanismo fisiopatológico, que implica un aumento de producción de líquido cefalorraquídeo y una disminución de su reabsorción. A pesar de tener en cuenta dicha consideración, el tratamiento de la hidrocefalia secundaria a hiperplasia de los plexos supone un verdadero reto que habitualmente pasa por múltiples procedimientos quirúrgicos, desde la plectomía o coagulación de los plexos coroideos hasta la implantación de dispositivos de derivación de líquido cefalorraquídeo.

**Palabras clave.** Coagulación de los plexos coroideos. Endoscopia. Hidrocefalia. Hiperplasia de los plexos coroideos. Mosaicismo. Trisomía 9.

### Introducción

La trisomía 9 es una cromosomopatía muy inusual en pacientes nacidos vivos. La forma más frecuente de trisomía 9 es el mosaicismo, con una tasa de mortalidad neonatal algo inferior a la registrada en los pacientes con formas puras de trisomía 9. Los pacientes con esta cromosomopatía presentan un fenotipo característico y asocian malformaciones multiorgánicas, incluyendo anomalías funcionales y estructurales del sistema nervioso central, como retraso mental, epilepsia, hidrocefalia o malformación de Dandy-Walker [1-3]. Los casos de trisomía 9 asociada a hidrocefalia descritos en la bibliografía no permiten esclarecer el mecanismo fisiopatológico de producción de hidrocefalia.

Presentamos el caso de un paciente nacido vivo con mosaicismo de trisomía 9 asociado a hidrocefalia compleja secundaria a hiperplasia de los plexos coroideos, una condición de difícil y controvertido manejo terapéutico.

### Caso clínico

Se trata del primer hijo de unos padres sanos, no consanguíneos, de 29 años y sin antecedentes de abortos espontáneos. El embarazo fue controlado, con ecografías normales y serologías negativas. A las 38 semanas de gestación tuvo lugar una cesárea electiva por presentación podálica. Nació un niño de 3.300 g de peso, 52 cm de talla y 38,5 cm de perímetro craneal. Presentó distrés respiratorio precoz, que precisó oxigenoterapia durante 24 horas. En el examen físico llamó la atención un fenotipo característico con macrocefalia, frente olímpica, hipotelorismo, microftalmía y hendiduras palpebrales pequeñas. La nariz era de base ancha, con la punta en bulbo y el paladar ojival. Las orejas, muy redondas, eran de implantación baja, y la izquierda no presentaba pliegue en el hélix. Destacaban, asimismo, conformación del tórax en 'campana', mamilas invertidas, hernia inguinal izquierda con teste incluido, teste derecho atrófico en la bolsa escrotal, ar-

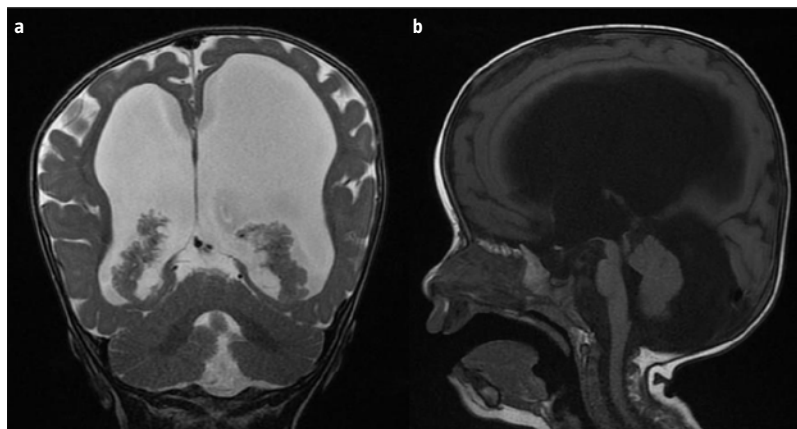
trogriposis de ambos pulgares y alteración del dermatoglifo, con pliegue único y surcos excavados.

La ecocardiografía realizada mostró una fosa oval permeable de pequeño tamaño, sin repercusión hemodinámica. La ecografía transfontanelar puso de manifiesto una ventriculomegalia moderada con una cisterna magna aumentada de tamaño y una hipoplasia del vermis cerebeloso, y se estableció la sospecha diagnóstica de malformación de Dandy-Walker. El estudio de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral resultó compatible con una hipoacusia mixta de predominio central bilateral, más patente en el lado izquierdo. Ante la existencia de los rasgos fenotípicos descritos y los hallazgos de las pruebas complementarias, se solicitó un cariotipo, que dio como resultado un mosaicismo de trisomía 9 (46, XY/47, XY, +9).

A los cuatro meses de vida, el paciente fue remitido al servicio de neurocirugía de nuestro centro por aumento exponencial del perímetro craneal, que en ese momento era de 48 cm. La exploración física reveló fontanela anterior en tensión, ingurgitación venosa del cuero cabelludo, síndrome de Parinaud e hipotonía generalizada. Los valores de frecuencia respiratoria y cardíaca, así como los de presión arterial, fueron normales. La resonancia magnética cerebral confirmó la presencia de una importante ventriculomegalia, con aumento significativo del tamaño de los plexos coroideos de forma bilateral. No se objetivaron alteraciones del desarrollo del vermis cerebeloso ni dilatación quística del cuarto ventrículo, y se descartó así la hipótesis diagnóstica de una malformación de Dandy-Walker (Fig. 1).

Dados los hallazgos clinicorradiológicos, se procedió a la colocación de una derivación ventriculoperitoneal, procedimiento que transcurrió sin incidencias. La evolución clínica del paciente fue favorable, con estabilización de la curva del perímetro craneal, normotensión de la fontanela y remisión del signo de Parinaud. Cinco meses después de la intervención, el paciente fue remitido a urgencias por una importante distensión abdominal con signos de distrés respiratorio. La ecografía abdominal mostró un acúmulo masivo del líquido libre en la cavidad peritoneal sin imágenes compatibles con pseudoquistes u otras complicaciones asociadas (Fig. 2). Consideramos que la absorción de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el peritoneo no era adecuada, y se procedió a la retirada de la derivación ventriculoperitoneal con posterior colocación de un drenaje ventricular externo. Durante los días sucesivos se contabilizó un débito de LCR de 2.500-3.000 mL/24 h, con el drenaje ventricular posicionado 10 cm por encima del conducto auditivo externo. Los análisis

**Figura 1.** Imágenes de resonancia magnética. a) Corte coronal en secuencia T<sub>2</sub> que muestra una importante ventriculomegalia con aumento significativo del tamaño de los plexos coroideos; b) Corte sagital en T<sub>1</sub>, en el que se observa la megacisterna magna con el vermis cerebeloso y el cuarto ventrículo normales.



**Figura 2.** Ecografía de abdomen que muestra una ascitis masiva.



citológico y microbiológico del LCR realizados fueron estrictamente normales. Ante el probable diagnóstico de hidrocefalia secundaria a hiperplasia de los plexos coroideos con sobreproducción de LCR, se realizó una ventriculostomía premamilar y cauterización endoscópica de los plexos coroideos. Tras dicho procedimiento, el débito del drenaje se redujo ostensiblemente, con una producción diaria de 700 mL. Una semana después, ante la estabilidad clínica del paciente, se reintervino y se colocó una derivación ventriculoatrial.

Durante los meses sucesivos, la evolución fue favorable. La curva del perímetro craneal se estabili-

**Figura 3.** Radiografía de tórax que muestra ambos catéteres de derivación de líquido cefalorraquídeo hacia el torrente circulatorio, el derecho con el extremo distal a la altura del tronco braquiocefálico venoso, y el izquierdo, de la aurícula derecha.



zó, sin objetivarse síntomas o signos de hipertensión intracraneal. Sin embargo, el retraso psicomotor seguía siendo muy evidente. La hipotonía generalizada y la desproporción cefalocorporal no le permitían avanzar en los hitos motores de la edad. Desde el punto de vista sensorial, comenzó a responder a estímulos tanto visuales como auditivos, desarrolló el gorjeo para comunicarse y la sonrisa social. El seguimiento visual continuaba siendo subóptimo.

Un año después de la colocación de la derivación ventriculoatrial, el paciente fue remitido de nuevo a urgencias de nuestro centro por clínica de irritabilidad, vómitos y paresia del sexto par craneal derecho. La tomografía computarizada craneal realizada mostró un aumento de tamaño del sistema ventricular con respecto a estudios previos. Tras corroborar el correcto funcionamiento de la derivación ventriculoatrial, se realizó nuevamente una cauterización endoscópica de los plexos coroideos, que tenían un aspecto hipertrófico e hipervascularizado. Durante los días sucesivos, el paciente se mantuvo clínicamente estable, con la derivación ventriculoatrial colocada un año atrás y con un drenaje ventricular externo, cuyo débito era de 1.000 mL/24 h. Cualquier tentativa de cierre del drenaje ventricular desencadenaba los síntomas que motivaron el ingreso, por lo que, finalmente, se colocó una segunda derivación ventricular hacia el torrente circulatorio (Fig. 3).

En el momento actual, con dos años y medio de edad, a pesar de la hipotonía generalizada y la falta de control axial, el paciente ha iniciado la marcha gracias a la ayuda de un caminador con ajuste postural. Continúa comunicándose mediante gorjeo y silabeo, aunque cada vez se muestra más reactivo frente a los estímulos del entorno.

## Discusión

La trisomía 9, descrita en 1973 por Feingold y Atkins [4], es una cromosomopatía presente en el 2,4% de los cariotipos estudiados en abortos espontáneos, pero de escasa prevalencia entre los niños nacidos vivos [5]. Por eso, la mayoría de los casos comunicados hacen referencia a estudios prenatales. El 92% de los pacientes nacidos con trisomía 9 pura fallece durante los primeros cuatro meses de vida, mientras que en los casos de mosaicismo este porcentaje desciende hasta el 48% [6]. A pesar de las diferencias en cuanto a supervivencia, se ha descrito un fenotipo similar para ambas formas de trisomía 9. Los rasgos más comúnmente descritos en la bibliografía son microcefalia con microftalmía e hipertelorismo, nariz bulbosa, implantación baja de los pabellones auriculares, microrretrognatia, hipoplasia de las falanges y las uñas, y clinodactilia. Son frecuentes también las malformaciones congénitas cardíacas y nefrourológicas [1].

La trisomía 9 se ha relacionado con anomalías funcionales del sistema nervioso central, como epilepsia o retraso mental grave, presente este último en la mayoría de los pacientes [7,8]. Un tercio de los casos de trisomía 9 también se acompaña de malformaciones estructurales del sistema nervioso central. La más prevalente es la malformación de Dandy-Walker, diagnosticada exclusivamente en pacientes con trisomía 9 completa [3]. Se han descrito otras anomalías estructurales del sistema nervioso asociadas a esta cromosomopatía, como hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso, gliosis moderada, alteraciones del hipocampo, siringomielia y mielomeningocele [2,9]. Bruns y Campbell publicaron una serie de 25 casos de pacientes nacidos vivos con mosaicismo de trisomía 9. De ellos, cinco (20%) presentaron crisis epilépticas, a tres pacientes (12%) se les diagnosticó una agenesia del cuerpo calloso y otros tres (12%) desarrollaron hidrocefalia durante el período de seguimiento [9].

Los trabajos comunicados hasta el momento actual no permiten esclarecer cuáles son los mecanismos más frecuentes de producción de hidrocefalia en los pacientes con trisomía 9. Sin embargo, son

varios los artículos que establecen una relación entre duplicación de material del cromosoma 9 y anomalías de los plexos coroideos, concretamente papiloma e hiperplasia de los plexos [10-12]. Hallaert et al publicaron el caso de una paciente con tetrasomía 9 que fue diagnosticada de hidrocefalia secundaria a hiperplasia de los plexos coroideos por sobreproducción de LCR [13]. Pensamos que nuestro paciente, en este caso con trisomía 9, desarrolló hidrocefalia por un mecanismo similar: sobreproducción de LCR en relación con su hiperplasia de los plexos coroideos.

La hiperplasia de los plexos coroideos es una entidad inusualmente diagnosticada en la población pediátrica. La primera descripción de dicha condición data de 1884, cuando Plath publicó un caso clínico cuyo diagnóstico se realizó *post mortem* [14]. Postuló que la sobreproducción de LCR es, en sí misma, la responsable de la hidrocefalia. Rekate et al corroboraron esta teoría en modelos animales un siglo después. Sin embargo, también afirmaron que, en los casos de sobreproducción de LCR en humanos (por hiperplasia o papiloma de los plexos), existe un fenómeno de reducción de la absorción de LCR debido a un bloqueo parcial de las granulaciones aracnoideas por detritus o microhemorragias [15]. Se han publicado numerosos trabajos acerca del papiloma del plexo coroideo como causa de sobreproducción de LCR e hidrocefalia. Sin embargo, tan sólo se han comunicado 24 casos de hiperplasia de los plexos coroideos desde su definición en 1884 [13]. Curiosamente, sin poder considerarse un tratamiento etiológico, el primero empleado en los 24 casos fue la derivación ventriculoperitoneal. Todos los pacientes, excepto uno, desarrollaron posteriormente ascitis y requirieron procedimientos quirúrgicos adicionales [13,16]. En nuestro caso, también optamos inicialmente por una derivación ventriculoperitoneal. Cinco meses después de su colocación, nuestro paciente reingresó con ascitis y síndrome de distrés respiratorio secundario a ésta. En los días sucesivos, el conocimiento del débito diario del drenaje ventricular externo condujo a realizar un procedimiento etiológico que permitiera reducir la producción de LCR en los plexos coroideos.

Se pueden considerar dos tipos de procedimientos etiológicos en el tratamiento de las hidrocefalias no obstructivas por sobreproducción de LCR: la plectomía y la coagulación de los plexos coroideos. En 1918, Dandy fue el primero en proponer la plectomía como tratamiento definitivo para las hidrocefalias no obstructivas. Sin embargo, debido a la alta tasa de mortalidad de la técnica, este procedimiento se abandonó en la década de los cincuen-

ta y se sustituyó por las derivaciones de LCR [13,17]. En 1910, Lespinasse realizó la primera 'fulguración' endoscópica de los plexos coroideos. Las limitaciones técnicas referentes al instrumental disponible para llevar a cabo dicho procedimiento y la menor efectividad de éste frente a la plectomía propiciaron el desinterés por las técnicas endoscópicas hasta finales de los años ochenta [13]. En 1998, Philips et al publicaron un caso de hiperplasia de los plexos coroideos en una niña de 14 meses tratada de manera exitosa mediante coagulación endoscópica [18]. Al igual que nuestro paciente, esta niña requirió una derivación de LCR posteriormente. Este hecho corrobora la existencia de un problema de reabsorción de LCR añadido a su sobreproducción en estos casos, como ya apuntaban Rekate et al [15]. De esta manera, la disminución en la producción de LCR inducida por la coagulación de los plexos coroideos no es suficiente para solventar la hidrocefalia. Existe, además, un bloqueo de las granulaciones aracnoideas que impide reabsorber el LCR adecuadamente y, por eso, los pacientes precisan un procedimiento adicional de derivación de LCR.

Este trabajo es un ejemplo más de asociación entre patología de los plexos coroideos, en este caso hiperplasia de los plexos, y cromosomopatía 9. Por su escasa incidencia, en muchas ocasiones es difícil establecer el diagnóstico de hidrocefalia asociada a hiperplasia de los plexos coroideos. En estos casos existe probablemente un doble mecanismo de producción de hidrocefalia: un aumento de producción y una disminución de reabsorción de LCR. Tanto la plectomía, que es un procedimiento más invasivo, como la coagulación endoscópica de los plexos coroideos pueden considerarse como tratamiento etiológico inicial, teniendo en cuenta que muchos pacientes requerirán posteriormente un procedimiento derivativo de LCR.

#### Bibliografía

1. Tonni G, Lituania M, Chitayat D, Bonasoni MP, Keating S, Thompson M, et al. Complete trisomy 9 with unusual phenotypic associations: Dandy-Walker malformation, cleft lip and cleft palate, cardiovascular abnormalities. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014; 53: 592-7.
2. Inostroza A, Navarro H, Paublo M, Muñoz H, Hernández A, Catalán J, et al. Diagnóstico y manejo perinatal de trisomía 9. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67: 216-8.
3. Miryounesi M, Dianatpour M, Shadmani Z, Ghafouri-Fard S. Report of a case with trisomy 9 mosaicism. *Iran J Med Sci* 2016; 41: 249-52.
4. Feingold M, Atkins L. A case of trisomy 9. *J Med Genet* 1973; 10: 184-7.
5. Stoll C, Chognot D, Halb A, Luckel JC. Trisomy 9 mosaicism in two girls with multiple congenital malformations and mental retardation. *J Med Genet* 1992; 30: 433-5.

6. Sánchez-Zahonero J, Andrés-Celma M, López-García MJ. Mosaicismo de trisomía 9: caso de larga supervivencia. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 273-6.
7. Federico MD. Association of trisomy 9p and band heterotopia. *Neurology* 1999; 53: 430-2.
8. Scalise A. Trisomy 9p and epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 313.
9. Bruns DA, Campbell E. Twenty-five additional cases of trisomy 9 mosaic: birth information, medical conditions, and developmental status. *Am J Med Genet* 2015; 167A: 997-1007.
10. Donovan MJ, Yuins EJ, DeGirolami U, Fletcher JA, Schofield DE. Chromosome aberrations in choroid plexus papillomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 11: 267-70.
11. Norman MG, Harrison KJ, Poskitt KJ, Kalousek DK. Duplication of 9p and hyperplasia of the choroid plexus: a pathologic, radiologic, and molecular cytogenetics study. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995; 15: 109-20.
12. Rickert CH, Wiestler OD, Paulus W. Chromosomal imbalances in choroid plexus tumors. *Am J Pathol* 2002; 160: 1105-13.
13. Hallaert GG, Vanhauwaert DJ, Logghe K, Van den Broecke C, Baert E, Van Roost D, et al. Endoscopic coagulation of choroid plexus hyperplasia. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 169-77.
14. Plath G. Hyperplasie der plexus choroidei laterals bei hydrocephalus internus congenitus. *Jahrb Kinderh* 1884; 21: 419-20.
15. Rekaté HL, Erwood S, Brodkey JA, Chizeck HJ, Spear T, Ko W, et al. Etiology of ventriculomegaly in choroid plexus papilloma. *Pediatr Neurosci* 1985; 12: 196-201.
16. Hirano H, Hirahara K, Asakura T, Shimozuru T, Kadota K, Kasamo S, et al. Hydrocephalus due to villous hypertrophy of the choroid plexus in the lateral ventricles. Case report. *J Neurosurg* 1994; 80: 321-3.
17. Dandy WE. Extirpation of the choroid plexus of the lateral ventricles in communicating hydrocephalus. *Ann Surg* 1918; 68: 569-79.
18. Philips MF, Shanno G, Duhaime AC. Treatment of villous hypertrophy of the choroid plexus by endoscopic contact coagulation. *Pediatr Neurosurg* 1998; 28: 252-6.

### Hydrocephalus due to hyperplasia of the choroid plexuses in a patient with trisomy 9 mosaicism. A real diagnostic and therapeutic challenge

**Introduction.** Trisomy 9 is an unusual chromosome abnormality in live-born patients, which is frequently accompanied by functional and structural anomalies of the central nervous system. Among many other alterations, several studies have been published in the English-speaking literature that show an association between chromosome 9 abnormality and pathologies affecting the choroid plexuses.

**Case report.** We report the case of a 4-month-old male with trisomy 9 mosaicism associated to hydrocephalus secondary to choroid plexus hyperplasia, who was referred due to a clinical picture of intracranial hypertension. The cerebrospinal fluid (CSF) drainage procedure that was initially chosen caused massive ascites due to an excessive production of CSF, and led to a cascade of multiple surgical interventions, which included endoscopic and drainage procedures.

**Conclusions.** This is another example of an association between choroid plexus pathologies and chromosome 9 abnormality. Due to its scarce incidence, diagnosis of hydrocephalus secondary to plexus hyperplasia is difficult, as is selecting its most suitable treatment. In this type of hydrocephalus there is a double pathophysiological mechanism, which involves an increase in CSF production and a decrease in its reabsorption. Despite taking these considerations into account, the treatment of hydrocephalus secondary to plexus hyperplasia is a real challenge that usually leads to multiple surgical interventions ranging from plectomy or coagulation of the choroid plexuses to the implantation of CSF drainage devices.

**Key words.** Choroid plexus hyperplasia. Coagulation of choroid plexuses. Endoscopy. Hydrocephalus. Mosaicism. Trisomy 9.