

## REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

### Ciclopía Con Sinoftalmía En Un Feto De 27 Semanas

Harry Pachajoa MD,<sup>1</sup> PhD, Carolina Isaza MD MSc<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Profesor y Jefe Departamento de Ciencias Básicas Médicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

<sup>2</sup> Profesora, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

#### Resumen

La ciclopía es una malformación congénita rara e incompatible con la vida, caracterizada por la presencia de un solo ojo en posición central, secundaria a holoprosencefalía alobar. La ciclopía es de etiología heterogénea, con una prevalencia de 1,05 en 100.000 nacimientos. Presentamos un caso de ciclopía con sinoftalmía en un feto de 27 semanas.

**Palabras Clave:** Ciclopía, holoprosencefalía alobar.

#### Abstract

Cyclopia is a rare congenital malformation that is non-compatible with life, it is characterized by the presence of a single eye in a central position secondary to alobar holoprosencephaly. The cyclopia is of heterogeneous etiology and has a prevalence of 1,05 per 100.000 births. We report a case of cyclopia with synophthalmia in a fetus at 27 weeks.

**Keywords:** Ciclopía, alobar holoprosencephaly.

#### Introducción:

La ciclopía es una malformación congénita mayor, producto de una secuencia que se inicia con un defecto en la división del cerebro anterior que conlleva a holoprosencefalía alobar y la fusión de los ojos resultando en un ojo central. Se caracteriza por presentar una sola órbita que contiene la estructura ocular, además puede haber al mismo tiempo una estructura cilíndrica que se denomina proboscis, y usualmente se ubica por encima de la órbita <sup>1,2</sup>

La prevalencia de esta malformación se ha estimado en 1,05 por 100.000 nacimientos incluidos los mortinatos, siendo más frecuente en fetos de sexo femenino.<sup>3</sup>

Las formas más severas de la holoprosencefalía resultan en severas deformaciones faciales. Estas anomalías incluyen la ciclopía, la etmocefalia, cebocefalia y labio fisurado central. La ciclopía es el fenotipo más severo de la holoprosencefalía, la cual puede dividirse en alobar, donde se incluye la ciclopía, en semilobar y lobar (Tabla 1).<sup>1</sup> Nosotros reportamos un caso de holoprosencefalía con ciclopía con sinoftalmía

#### Reporte de caso

Se presenta un paciente con ciclopía, hijo de padres no consanguíneos, madre de 23 años, padre de 27 años. Es el producto del cuarto embarazo, de madre con antecedente de dos abortos espontáneos y un embarazo sin complicaciones. La madre consulta a nuestra institución por óbito fetal con diagnóstico prenatal del segundo trimestre de gestación de restricción del crecimiento intrauterino, holoprosencefalía alobar y ciclopía. Al nacimiento se encuentra feto de sexo femenino de 27 semanas de gestación, peso de 300 gramos, talla de 28cm y perímetro cefálico de 18cm. Al examen físico se encuentra ciclopía, sinoftalmía y sindáctila de las falanges proximales de los dedos tercero y cuarto y de los artejos proximales segundo al cuarto (Figura 1 y 2). Al nacimiento se toma muestra para cariotipo la cual fue normal (46, XX). Los padres autorizan la autopsia donde se encuentra holoprosencefalía alobar con talamos fusionados.

Tipo de holoprosencefalía	Características morfológicas
Alobar	Un solo lóbulo cerebral, el prosencéfalo, con un ventrículo único y los tálamos fusionados.
Semilobar	Dos hemisferios cerebrales parcialmente separados por una fisura posterior, y unidos anteriormente observándose en forma de herradura, con un ventrículo único y tálamos fusionados.
Lobar	Con dos hemisferios, dos ventrículos, dos tálamos pero con defectos en la línea media como anomalías del cuerpo calloso, septum pelucidum o bulbos olfatorios.

**Tabla 1.** Clasificación de la holoprosencefalía



**Figura 1.** Aspecto general de feto de 27 semanas con ciclopía con sinoftalmía .



**Figura 2.** Feto con ciclopía con sinoftalmía, nótase la presencia de dos iris en una sola órbita .

### Discusión

Las anomalías craneofaciales más frecuentemente asociadas a la holoprosencefalía son las anomalías genitales (24%), polidactilia postaxial (8%), defectos vertebrales (5%), defectos por reducción de las extremidades (4%), y la transposición de los grandes vasos (4%).<sup>4</sup>Otras anomalías encontradas incluyen la sinoftalmía (presencia de dos eyeballs) y microftalmia.<sup>5</sup>

Los mecanismos de la patogenia de la ciclopía no son claros, y la etiología de la ciclopía se considera heterogénea debido a que se han relacionado agentes ambientales, teratogénicos, cromosómicos y monogénicos.<sup>6</sup> El factor teratogénico más importante es la diabetes que aumenta el riesgo en 200 veces; otros factores son la infección por citomegalovirus, el consumo de etanol y salicatos en el primer trimestre.<sup>7,8</sup> Un número de genes han sido asociados a holoprosencefalía y ciclopía, se incluyen Sonic Hedgehog (SHH),<sup>9,10</sup> ZIC2,<sup>11</sup>SIX3,<sup>12</sup> TGIF,<sup>13</sup> y otros.<sup>14</sup>

Entre las alteraciones cromosómicas relacionadas con ciclopía, la trisomía 13 es la más frecuente,<sup>15</sup> la cual fue descartada en nuestro paciente por cariotipo convencional. Otras alteraciones asociadas a la holoprosencefalía son la trisomía 18, la triploidia, la delección 7q, la delección 18p y la trisomía parcial 3p5,11.<sup>16,17</sup>

La búsqueda de la etiología de la holoprosencefalía en los pacientes es necesaria para una asesoría genética, que debe de incluir un cariotipo de alta resolución, estudios para diabetes, infecciones perinatales y estudios moleculares que incluyan mutaciones para al menos SHH, ZIC2, SIX3 y TGIF, estos últimos no estudiados en nuestro paciente. Recientemente Pineda-Alvarez y colaboradores (2010) recomendaron un algoritmo de estudio genético en holoprosencefalía.<sup>18</sup>

### Bibliografía

1. Liu DP, Burrotes DM, Qureshi MN. Cyclopia: cra1. - niofacial appearance on MR and three-dimensional CT. *AJNR*, 1997;18: 543-6.
2. Bendavid C, Dupe V, Rochard L, Gicquel I, Dubourg C, David V. Holoprosencephaly: An update on Cytogenetic abnormalities. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010; 154C:86–92.
3. Källén B, Castilla EE, Lancaster PAL, Mutchinick O, Knudsen LB, Martínez-Frías ML, et al. The cyclops and the mermaid: an epidemiological study of two types of rare malformation. *J Med Genet*. 1992; 29: 30-5.
4. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiology of holoprosencephaly: Prevalence and risk factors. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010; 154C:13–21.
5. Marcorelles P, Laquerriere A. Neuropathology of holoprosencephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010; 154C:109–119.
6. Cohen MM Jr, Shiota K. Teratogenesis of Holoprosencephaly. *American Journal of Medical Genetics* 2002; 109:1–15.
7. Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, Cadera W, Tanswell AK. Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet*. 1987;

28: 61-5.

8. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet.* 1998; 78: 140-5.
9. Belloni E, Muenke M, Roessler E, Traverso G, Siegel- Bartelt J, Frumkin A, Mitchell HF, Donis-Keller H, Helms C, Hing AV, et al. Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996;14:353–356
10. Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corden JL, Westphal H, Beachy PA. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature* 1996; 383:407–413.
11. Brown LY, Hodge SE, Johnson WG, Guy SG, Nye JS, Brown S. Possible association of NTDs with a polyhistidine tract polymorphism in the ZIC2 gene. *Am J Med Genet.* 2002;108:128–131.
12. Wallis DE, Muenke M. Molecular mechanisms of holoprosencephaly. *Mol Genet Metab.* 1999;68:126– 138
13. Gripp KW, Wotton D, Edwards MC, Roessler E, Ades L, Meinecke P, et al. Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination. *Nat Genet.* 2000;25:205–208
14. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:8.
15. Pachajoa H, Saldarriaga W, Tabares K, Quintero JC, Isaza C. Diagnóstico prenatal de ciclopía asociada con trisomía 13. *Colomb Med* 2008; 39(1): 80-85.
16. Thakur S, Singh R, Pradhan M, Phadke SR. Spectrum of holoprosencephaly. *Indian J Pediatr.* 2004; 71: 593-7.
17. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. Síndrome de delección del 18p por traslocación balanceada 6p/18p materna asociada a holoprosencefalia alobar. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 2007; 16 (2): 147-150.
18. Pineda-Alvarez DE, Dubourg C, David V, Roessler E, Muenke M. Current recommendations for the molecular evaluation of newly diagnosed holoprosencephaly patients. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010; 154C:93–101.