

Diagnóstico prenatal de ciclopía asociada con trisomía 13

HARRY PACHAJOA, MD^{1,6}, KATHERINE TABARES, MD², JUAN CARLOS QUINTERO, MD³,
WILMAR SALDARRIAGA, MD, MSc^{4,6}, CAROLINA ISAZA, MD, MSc^{5,6}

RESUMEN

Se presenta un caso de ciclopía con diagnóstico prenatal por ecografía bidimensional y tridimensional, a quien se le realizó cordocentesis, el cariotipo en sangre fetal con bandeo G mostró trisomía 13 libre, las características fenotípicas se confirmaron al examen físico del recién nacido. Se hace una revisión de la literatura de ciclopía asociada con la trisomía 13 y se destacan aspectos de importancia en la ecografía prenatal.

Palabras clave: Holoprosencefalia alobar; Holoprosencefalia; Trisomia; Diagnóstico prenatal.

Prenatal diagnosis of cyclopia associated to trisomy 13

SUMMARY

A cyclopia case with prenatal diagnosis by two dimensional and three dimensional ecography is presented, chordocentesis was realized, the chariotype in fetal blood with G banding presented trisomy 13. Phenotypic characteristics prenatally found where confirmed with the physical examination of the newborn. A revision to the literature about cyclops associated with trisomy 13 was made, and important aspects in prenatal diagnosis were highlighted.

Keywords: Holoprosencephaly alobar; Holoprosencephaly; Trisomy; Prenatal diagnosis.

La ciclopía es una malformación congénita mayor, caracterizada por la presencia de un ojo central producto de la fusión de los dos ojos y holoprosencefalia alobar¹.

La prevalencia de esta malformación se ha estimado en 1.05 por 100,000 nacimientos, es más frecuente en fetos de sexo femenino². En la literatura revisada no se encontraron datos sobre la prevalencia de ciclopía en Colombia, sin embargo en una publicación reciente se describieron 4 casos en un período de 170 días en el Hospital Universitario del Valle³.

La etiología de esta malformación se considera heterogénea debido a que se han relacionado agentes teratogénicos, cromosómicos y monogénicos. El factor teratogénico más importante es la diabetes que aumenta el riesgo doscientas veces, otros factores son la infección por citomegalovirus⁴, el consumo de etanol y salicilatos en el primer trimestre⁵.

Entre las alteraciones cromosómicas relacionadas con ciclopía, la trisomía 13 es la más frecuente. Esta trisomía es una enfermedad congénita de baja frecuencia, con unas características fenotípicas muy amplias

1. Aspirante a Doctor en Ciencias Biomédicas, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: harrympl@yahoo.com
2. Residente de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: kathyusca7@hotmail.com
3. Ginecólogo y Obstetra, Hospital Universitario del Valle y Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia. e-mail: juancarlos.quintero@imbanaco.com
4. Profesor Auxiliar, Escuelas de Ciencias Básicas Médicas y de Medicina, Universidad del Valle. Ginecólogo y Obstetra, Hospital Universitario del Valle y Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia. e-mail: wsaldarriaga0608@yahoo.com
5. Profesora Titular, Escuela de Ciencias Básicas Médicas, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: carolinaisa@univalle.edu.co
6. Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Recibido para publicación enero 18, 2007 Aceptado para publicación enero 31, 2008

Cuadro 1
Malformaciones congénitas asociadas con trisomía 13*

Características	Trisomía 13 (%)
Malformaciones craneofaciales	
Microcefalia	>50
Plagicefalia	Rara
Hendidura labial	60-80
Hendiduras palatinas	60-80
Anoftalmia	< 50
Microoftalmia	< 50
Micrognatia	Rara
Aplasia cutis	< 50
Malformaciones cardiovasculares	
Persistencia de conducto arterioso	80
Defectos del septo ventricular	80
Defectos del septo atrial	80
Dextrocardia	24
Malformaciones abdominales	
Onfalocele	Poco frecuente
Hernias umbilicales	67
Arteria umbilical única	40
Hernia inguinal	40
Diastasis de rectos	Poco frecuente
Malformaciones genito-urinarias	
Criptorquidia	100
Hidronefrosis	25
Útero bicorne	12
Riñón poliquístico	70
Duplicación de uréteres	12
Malformaciones musculoesqueléticas	
Polidactilia postaxial	76
Pliegue palmar único	64
Ectrodactilia	Rara
Oligodactilia	Rara
Talipes	89
Malformaciones del sistema nervioso central	
Holoprosencefalia	70
Convulsiones	25
Apnea	58

* Modificado de Gorlin *et al.*⁶



Foto 1. Izquierda, ecografía obstétrica que evidencia proboscis. Lado derecho, fotografía del recién nacido con presencia de proboscis en la línea media, anomalías de la oreja y ciclopía.

que incluyen holoprosencefalia y alteraciones craneofaciales (Cuadro 1), además se caracteriza citogenéticamente por la presencia de un cromosoma 13 extra⁶.

La prevalencia de trisomía 13 libre es de aproximadamente 1 en 12,000 nacidos vivos, 1 en 56,000 a 80,000 en las translocaciones robertsonianas y de 1 en 33,000 a 42,000 en casos familiares⁶.

Se presenta un caso de ciclopía que se diagnosticó a través de ecografía en 2 dimensiones de baja complejidad, y se confirmó por ecografía de detalle anatómico y estudio tridimensional multiplanar, con lo cual se ganó en precisión de detalles no solamente craneales y faciales sino en el resto de la anatomía fetal, al sumar las características encontradas se hizo una impresión diagnóstica de trisomía 13, que se verificó con el cariotipo en sangre fetal.

CASO CLÍNICO

Recién nacido con ciclopía producto de embarazo de madre de 30 años, grávida 2, partos 1, que consulta al Hospital Universitario del Valle (HUV) a las 31 semanas de edad gestacional con óbito fetal, la madre no tenía antecedentes de enfermedad aguda o crónica, ni tampoco de exposición a teratógenos. A la paciente se le habían hecho dos ecografías obstétricas, la primera en el nivel básico de atención a las 26 semanas, donde se evidenciaron malformaciones en el sistema nervioso central de tipo holoprosencefalia alobar y en la cara malformaciones no especificadas, por lo cual es remi-

tida al nivel tres de atención donde una ecografía tridimensional multiplanar de detalle anatómico, muestra un feto de sexo femenino con restricción severa del crecimiento intrauterino, holoprosencefalia, ventrículo único, tálamo fusionados, ciclopía, globo ocular único, sin evidencia de fosas nasales, polidactilia en la mano izquierda, clinodactilia en manos y pies en mecedora (Fotos 1 y 2). Se hizo cordocentesis para cariotipo bandeado G a 700 bandas que informó: 47, XX, + 13.

Por vía vaginal se atiende parto y se obtiene un recién nacido muerto con talla de 38 cm y perímetro cefálico de 21.5 cm, peso: 920 g, medidas por debajo del percentil 5 para la edad gestacional.

En la autopsia se encuentra feto de sexo femenino, con ciclopía, holoprosencefalia alobar, ventrículo único, tálamos fusionados, globo ocular único, nervio óptico único, una sola cavidad orbitaria, proboscis, arrinia, polidactilia postaxial en la mano izquierda y los pies, clinodactilia en manos y pies en mecedora (Fotos 1-4). Se confirman los hallazgos clínicos descubiertos en la ecografía de detalle anatómico. Previa firma del consentimiento informado, según se registra en la historia clínica, se llevaron a cabo los estudios fotográficos y post-mortem.

DISCUSIÓN

Las malformaciones del sistema nervioso central tipo holoprosencefalia constituyen una característica fenotípica ampliamente encontrada (70%) en los casos de trisomía 13, ésta constituye una anomalía grave del



Foto 2. Izquierda, ecografía obstétrica tridimensional que evidencia la proboscis en la línea media y ciclopía; en el lado derecho, fotografía postnatal, nótese evidencia de ciclopía, fusión parcial de los globos oculares, macrostomia y proboscis en la línea media.



Foto 3. Vista general del recién nacido. Nótese la presencia de ciclopía, la disposición de las manos y la polidactilia

desarrollo cerebral, producida en el desarrollo embrionario cuando el prosencéfalo no logra su división; por lo general se acompaña de alteraciones faciales de la línea media y se clasifica según el grado de fusión y severidad; la ciclopía es el fenotipo más severo del espectro (Cuadro 2)^{2,7,8}.

La ciclopía es un defecto congénito en el desarrollo del cerebro con muy baja prevalencia⁹, 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 órbita¹⁰.

Las alteraciones cromosómicas se han encontrado en casos de ciclopía, la más común es la trisomía 13, seguida de la trisomía 18 y la triploidia, otras alteraciones cromosómicas incluyen la delección 7q y la trisomía parcial 3p^{5,11}.

El diagnóstico prenatal de la holoprosencefalia casi siempre se hace en el segundo trimestre, y con menos frecuencia en el primero; este diagnóstico es posible con personal entrenado y en equipos de alta resolución¹². El diagnóstico se realiza por la demostración ecográfica de la fusión de los ventrículos laterales, la no visibilidad de las estructuras de la línea media y la fusión del tálamo^{13,14}.

En las últimas décadas el desarrollo de la ecografía tridimensional multiplanar ha sido una mejor herramienta si se compara con la ecografía en dos dimensiones para demostrar malformaciones que tienen anomalías faciales¹⁵, como se aprecia en el presente trabajo, pues en la ecografía inicial en 2D el operador informó alteración del sistema nervioso central tipo holoprosencefalia y cambios no especificados en la cara; con la ecografía tridimensional se mejoró la caracterización de la holoprosencefalia y de los defectos faciales, como ciclopía, arrinia y presencia de proboscis. Además la ecografía tridimensional multiplanar amplía las capacidades diagnósticas de la anatomía fetal, sin sustituir a la ecografía 2D sino que la complementa¹⁶.

Dentro de las ventajas de esta tecnología se tiene el aumento significativo del diagnóstico de lesiones faciales, pues permite en el caso de la hendidura facial y palatina disminuir la tasa de falsos positivos¹⁷. También aumenta la tasa de descubrimiento de anomalías

Cuadro 2
Clasificación de la holoprosencefalia con sus características morfológicas

Tipo de holoprosencefalia	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 caloso, septum pelucidum o bulbos olfatorios.



Foto 4. Polidactilia postaxial en pie y mano, posición característica de la mano en casos de trisomía 13

des en las extremidades, así como las alteraciones en el número de los dedos, las displasias músculo-esqueléticas y la proporción de los segmentos corporales¹⁸.

La trisomía 13 constituye una de las alteraciones cromosómicas que se diagnostican con más frecuencia por cariotipo en los estudios prenatales, pues esta alteración cromosómica es la cuarta en frecuencia en estudios locales, antecedida por la trisomía 21, la trisomía 18 y la monosomía 45X0¹⁹. Su fenotipo se conoce ampliamente e incluyen malformaciones craneofaciales y del sistema nervioso central como en este informe. Las malformaciones que se asocian con la trisomía 13 se muestran en el Cuadro 2.

El pronóstico para pacientes con trisomía 13 es pobre. El promedio de supervivencia es de 7 días y menos de 10% viven más de un año, y depende del tipo de anomalías asociadas, pues las malformaciones car-

díacas y del sistema nervioso central son las causas de la elevada mortalidad²⁰. En los casos de ciclopía la supervivencia es cero; este tipo de malformación es incompatible con la vida⁹.

En el presente trabajo se pudo observar que la ecografía de baja complejidad hecha como tamizaje de malformaciones congénitas en el control prenatal permitió una sospecha diagnóstica de holoprosencefalia alobar y malformación facial que se caracterizó mejor con ecografía de detalle anatómico con ultrasonido tridimensional y multiplanar; la sospecha etiológica se pudo confirmar por estudio citogenético, donde se encontró una trisomía 13 libre.

El riesgo de recurrencia de la trisomía 13 libre es muy bajo, se ha estimado entre 0.5% y 1%; en una serie japonesa de 46 mujeres que habían tenido un hijo con trisomía 13, en ninguna (cero, 0) hubo recurrencia²¹.

REFERENCIAS

1. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M. *Fetology*. New York: McGraw Hill; 2000.
2. 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.
3. Saldarriaga W, Isaza C, Mastroiacovo P, Castilla EE. Ciclopía en el Hospital Universitario del Valle (Cali, Colombia). Reporte de cuatro casos nacidos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2007; 58: 70-7.
4. Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, Cadera W, Tanswell AK. Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet*. 1987; 28: 61-5.
5. 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.
6. Gorlin JJ, Cohen MM, Hennekam RC. *Syndromes of the head and neck*. 4th edition. New York: Oxford University Press; 2001. p. 42-5.
7. Gilbert S, editor. The emergence of the ectoderm: the central nervous system and the epidermis. *In: Developmental biology*. 7ª edition. Sunderland: Sinauer Associates; 2003. p. 391-401.
8. Peebles DM. Holoprosencephaly. *Prenat Diagn*. 1998; 18: 477-80.
9. Lai TH, Chang CH, Yu CH, Kuo PL, Chang FM. Prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly by two-dimensional and three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn*. 2000; 20: 400-3.
10. Liu DP, Burrotes DM, Qureshi MN. Cyclopia: craniofacial appearance on MR and three-dimensional CT. *AJNR*, 1997; 18: 543-6.
11. Thakur S, Singh R, Pradhan M, Phadke SR. Spectrum of holoprosencephaly. *Indian J Pediatr*. 2004; 71: 593-7.
12. Sepúlveda W, Dezerega V, Be C. First-trimester sonographic Diagnosis of holoprosencephaly value of the «butterfly» sign. *J Ultrasound Med*. 2004; 23: 761-5.
13. McGahan JP, Pilu G, Nyberg DA. Cerebral malformations. *In: Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G, editors. Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 221-90.
14. Tongsong T, Wanapirak C, Chanprapaph P, Siriangukul S. First trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999; 66: 165-9.
15. Pretorius DH, House M, Nelson TR, Hollembach KA. Evaluation of normal and abnormal lips in fetuses: comparison between three and two dimensional sonography. *Am J Roentgenol*. 1995; 165: 1233-7.
16. Pombo I, García M, Mazaira J, Royo P, Alcázar JL. Papel de la ecografía tridimensional en obstetricia. *Rev Med Univ Navarra*. 2005; 49: 17-22.
17. Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D «reverse face» view. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 25: 8-12.
18. Rivera MM. Ecografía tridimensional en ginecología y obstetricia. *Med Unab*. 2005; 8: 125-9.
19. Posso JC, Sinisterra SL, Vásquez GA, Isaza C. Estudio genético en embarazadas. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2004; 55: 35-9.
20. Rasmussen SA, Wong LC, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*. 2003; 111: 777-84.
21. Uehara S, Yaegashi N, Maeda T, Hoshi N, Fujimoto S, Fujimori K, *et al*. Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45X in 1076 Japanese mothers. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25: 373-9.