



REPORTE DE CASO

CICLOPÍA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VALLE (CALI, COLOMBIA). REPORTE DE CUATRO CASOS NACIDOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Cyclopia: a report of 4 cases born during a 170-day period in the Valle teaching hospital in Cali, Colombia

Wilmar Saldarriaga, M.D.*, Carolina Isaza, M.D., MSc.**

Pierpaolo Mastroiacovo, M.D.***, Eduardo E. Castilla, M.D.****

Recibido: agosto 18/06 - Revisado: noviembre 14/06 - Aceptado: febrero 5/07

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 holoprosencefalia alobar, de etiología heterogénea, con una prevalencia de 1-3 en 100.000 nacimientos.

Presentamos cuatro casos de ciclopía nacidos en el Hospital Universitario del Valle (Cali, Colombia) entre el 4 de diciembre del 2004 y el 23 de mayo del 2005. En un período de 170 días, en el cual hubo 3.594 nacimientos, lo que correspondería a una prevalencia de 1,11 casos por 1.000 nacimientos para ese período, que es 50 veces lo reportado en la literatura.

Palabras clave: ciclopía, holoprosencefalia, malformaciones congénitas.

SUMMARY

Cyclopia is a rare congenital malformation which is non-compatible with life. It has heterogeneous aetiology and is characterised by the presence of a single eye in a central position, being secondary to alobar holoprosencephaly and having 1–3 prevalence per 100,000 births.

4 cases of cyclopia occurred in 3,594 births at the Valle teaching hospital in Cali, Colombia, from Dec 4th 2004 to May 23rd 2005. This represents an incidence of 1.11 cases per 1,000 births, being 50 times greater than that reported in the literature.

Key words: cyclopia, holoprosencephaly, congenital malformation.

INTRODUCCIÓN

Cíclopes hijos de Poseidón y Afrodita forman parte de la mitología griega, descritos por Homero en la Odisea como gigantes de un solo ojo, de fuerza sobrenatural, indóciles y salvajes pastores que habitaban en la isla de Trinacria (probablemente Sicilia), y capitaneados por Polifemo, a quien cegó Ulises.¹

* Ginecólogo y obstetra. MSc en Ciencias Básicas Médicas. Profesor del Departamento de Morfología, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Hospital Universitario del Valle. Fundación Clínica Valle del Lili. (Cali, Colombia). Calle 4B # 36-00. sede san Fernando, edificio 116, Piso 1, espacio 4. Laboratorio de Citogenética. Correo electrónico: wsaldarriaga0608@yahoo.com

** Profesora titular, Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle (Cali, Colombia)

*** Director, International Centre for Birth Defects of the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, Roma, Italia.

**** Coordinador del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, y Centro de Educación Médica e Investigaciones clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina.

En el Hospital Universitario del Valle (HUV) se presentaron cuatro casos en un período de 6 meses, en el cual hubo 3.594 nacimientos, lo que correspondería a una prevalencia de 1,11 casos por 1.000 nacimientos para ese período de tiempo, que es 50 veces lo reportado en la literatura. Esta prevalencia nos lleva a describir los casos y revisar la literatura relevante en el tema.

Todos los casos mencionados fueron detectados a través del sistema de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas que se lleva a cabo en el HUV, desde el 1° de marzo del 2004, bajo la metodología del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).

Consideraciones éticas: en todos casos los padres aceptaron, a través de la firma de un consentimiento informado, la inclusión del feto en la metodología del ECLAMC, que incluye la recolección de datos y la toma de fotografías. Se garantizó la confidencialidad de los sujetos. Todos los padres aceptaron realizar autopsia fetal a través de la firma del consentimiento especial según los protocolos del HUV para dicho procedimiento.

DESCRIPCIÓN DE CASOS

Caso 1

Recién nacido (RN), con ciclopía producto de embarazo de madre de 35 años, gestaciones 5 (G), paridad 2 (P), cesáreas 1 (C), abortos 1 (A), realizó un solo control prenatal y cuatro ecografías, las dos primeras a las 21 y 23 semanas fueron reportadas dentro de límites normales; en la tercera se observó holoprosencefalia alobar y por eso se solicitó ecografía de detalle anatómico, la cual se realiza en el HUV y en la que se encuentran holoprosencefalia alobar y ciclopía y no se observa nariz (**figura 1**). Glucemia en ayunas de 157 sin otros estudios. De este embarazo se obtiene recién nacido (RN) muerto. La autopsia mostró un único lóbulo cerebral, con un ventrículo, una órbita, un globo ocular con un cristalino. No se encontró nariz (**figura 1**).

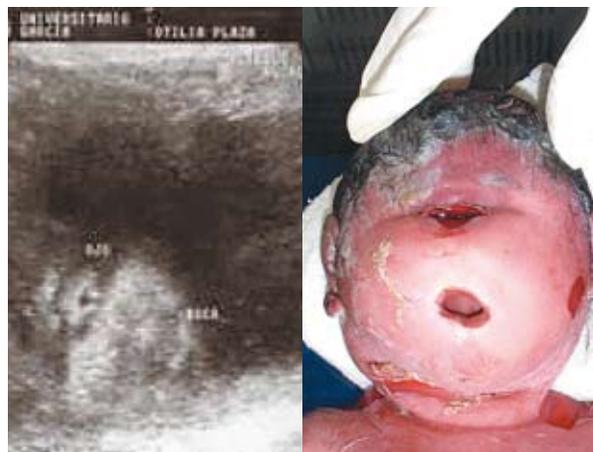


Figura 1. Foto de ecografía de detalle anatómico (izquierda) y foto del recién nacido (derecha). En la cara se observa ojo único central y no se encuentra nariz.

Caso 2

RN con ciclopía producto de embarazo de madre de 19 años, G1 P0, remitida por malformaciones congénitas múltiples. Sin antecedentes de importancia. Con historia de cinco controles prenatales y cuatro ecografías. La primera a las 15 semanas en la que no se reportan alteraciones; la segunda a las 35 semanas en la que se observa hidrocefalia; en la tercera y cuarta ecografía encuentran holoprosencefalia alobar, proboscis, ciclopía, etmocefalia y mielosquisis (**figura 2**). Se realizó cordocentesis para cariotipo encontrándose un complemento cromosómico de 46 XX. Por parto se obtuvo RN muerto de sexo masculino. En este se encontró un único lóbulo cerebral, con un ventrículo, un globo ocular con dos cristalinos parcialmente fusionados y dos nervios ópticos parcialmente fusionados.

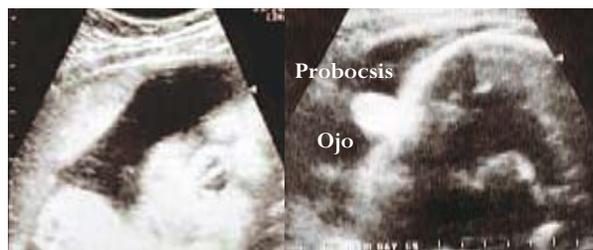


Figura 2. Fotos de ecografía de detalle anatómico. En la cara se observa ojo único central (izquierda). Por encima de este se encuentra una estructura cilíndrica, probóscide (derecha), características faciales denominadas etmocefalia.

Se observó por arriba del ojo una estructura cilíndrica con un orificio (proboscis). Además defecto de cierre del tubo neural, mielosquisis desde la octava vértebra torácica hasta la segunda lumbar (**figura 3**).



Figura 3. Foto del recién nacido. Se observa ojo único central, con proboscide, confirmando la etmocefalia.

Caso 3

RN con ciclopía producto de embarazo de madre de 19 años, G2 A1, quien ingresa remitida por malformaciones congénitas múltiples, en trabajo de parto, con embarazo de 30 semanas. Se practicó cuatro ecografías, la primera a las 20 semanas en la que no se observaron malformaciones; la segunda a las 28 semanas, en la que se encuentra microcefalia y un quiste en el hemisferio derecho, por lo cual se solicita ecografía de detalle anatómico, encontrando holoprosencefalia alobar, ventrículo único, anoftalmía, micrognatia, ausencia de puente nasal, clinodactilia y polihidramnios. Asistió a tres controles prenatales. En el primer trimestre se embriagó en dos oportunidades y se aplicó tres ampollas de diclofenaco. Por vía vaginal nace RN muerto.

En la autopsia se encontró un único lóbulo cerebral, con un ventrículo, dos órbitas parcialmente fusionadas, un globo ocular con un cristalino y un nervio óptico. No se halló nariz. También se encontraron dos conductos lacrimales. Cariotipo 46, XX.

Caso 4

RN con ciclopía producto de embarazo de madre de 24 años, G2 P1, quien consulta al HUV por ausencia de movimientos fetales y diagnóstico prenatal de ciclopía, holoprosencefalia alobar, con embarazo de 26 semanas. Se realizó cuatro ecografías, la primera a las 11 semanas reportada como normal; en la segunda y tercera de las 23 y 25 semanas se encontró holoprosencefalia alobar, ventrículo único y ciclopía (**figuras 4 y 5**). Asistió a cuatro controles prenatales. A las 6 semanas consumió 400 ug de misoprostol por vía oral y 400 ug por vía intravaginal. Fumó medio cigarrillo de marihuana por día las primeras 8 semanas del embarazo.



Figura 4. Foto de ecografía de detalle anatómico. En el corte axial se observa el prosencéfalo, el cual no se dividió para producir las vesículas telencefálicas y estas los hemisferios cerebrales, en la fotografía ausentes, hallazgos que hacen diagnóstico de holoprosencefalia alobar.



Figura 5. Foto de ecografía en 3D. En la cara se observa ojo único central y no se encuentra nariz.

En el HUV se encuentra por ecografía feto muerto, se inicia inducción y por vía vaginal nace RN muerto. La autopsia mostró un único lóbulo cerebral, con un ventrículo, dos órbitas parcialmente fusionadas, un globo ocular con un cristalino y un nervio óptico. No se encontró nariz. Cariotipo 46, XX (figura 6).



Figura 6. Foto del recién nacido. Se observa ojo único central y no se encuentra nariz.

DISCUSIÓN

La ciclopía es una malformación congénita poco frecuente, producto de una secuencia que se inicia con un defecto en la división del cerebro embrionario que conlleva a holoprosencefalia alobar y la fusión de los ojos en un único ojo central.¹

Como se mencionó es una malformación de baja prevalencia, de 1-3 casos en 100.000 nacimientos,²⁻⁵ mientras que la prevalencia de holoprosencefalia (HPE) detectada clínicamente es de 1 en 16.000 nacidos vivos y cerca de 1 en 200 abortos espontáneos.⁴ De acuerdo con la incidencia mundial y el número de nacimientos en el HUV, esperaríamos ver un caso de ciclopía cada 5,2 años. Sin embargo está descrita la aparición ocasional de varios pacientes con una misma malformación

congénita de baja incidencia en un lapso corto, lo que se denomina *cluster* en el tiempo. Los cuatro casos de ciclopía nacidos en el HUV también corresponden a un *cluster* de lugar por haberse presentado en el mismo hospital.

La etiología de esta malformación es considerada heterogénea debido a que se han relacionado agentes teratogénicos, cromosómicos y monogénicos. El factor teratogénico más importante es la diabetes, la cual aumenta el riesgo 200 veces; otros factores relacionados con ciclopía son infección por citomegalovirus,⁶ el consumo de etanol y salicilatos en el primer trimestre.^{7,8} La trisomía 13 es la alteración cromosómica más frecuente encontrada en casos de ciclopía, aunque se han reportado monosomías, traslocaciones y trisomías libres de otros cromosomas.

La posibilidad de una etiología monogénica surge de los estudios de los genes responsables de holoprosencefalia (HPE), debido a que el tipo alobar está frecuentemente asociado a ciclopía. Actualmente la HPE se clasifica en siete tipos de acuerdo con el gen mutado, con patrones de herencia autosómico recesivo y dominante de penetrancia incompleta y expresión variable (tabla 1).^{5,9,10}

El gen más estudiado en HPE es el *Sonic hedgehog* (SHH), el cual produce una proteína *Sonic hedgehog* que para ser activada debe ser partida. A la fracción activa se une el colesterol para permitir su difusión a través de la membrana celular y así unirse con el receptor *Patched* y activarlo. Este receptor activo dispara una cascada de proteínas que finaliza con la activación de un factor de transcripción de una segunda proteína, la cual es trascendental en la división del prosencéfalo.¹¹

Microdeleciones que incluyan el gen SHH se reflejarán en la no producción de la proteína, mientras que mutaciones específicas en exones del gen pueden alterar los puntos de corte de la proteína, dejando fracciones que no pueden activar el receptor *Patched* y por lo tanto no se produce la proteína necesaria para la división del prosencéfalo.¹¹⁻¹⁴

Durante la cuarta semana de desarrollo, el tubo neural se encuentra dividido en tres vesículas, siendo

Tabla 1. Clasificación de holoprosencefalia según el gen comprometido, localización de este en el cromosoma, proteína alterada y algunas características de los pacientes.

Tipo HPE	Cromosoma localización	Gen y proteína alterados	Función de la proteína	Patrón herencia	Características fenotípicas
HPE 1	21q22.2-q22.3	<i>SIM2, single minded homolog 2.</i>	Desarrollo del SNC.	Autosómico recesivo, penetrancia incompleta.	Fenotipo Down, ciclopía.
HPE 2	2p21	<i>SIX3, sine oculis homeobox homolog 3.</i>	Desarrollo del ojo.	Autosómico dominante, penetrancia incompleta.	Faciales más frecuentes, menos frecuentes cerebrales (2 casos de ciclopía).
HPE 3	7q36	<i>SHH, sonic hedgehog - protein precursor.</i>	La proteína final estimula la producción de una proteína relacionada con la división del prosencéfalo.	Autosómico dominante, penetrancia incompleta.	Todo el espectro, muy relacionado con ciclopía. Defectos oculares.
HPE 4	18p	<i>TGIF, transforming growth interacting factor.</i>	Reguladores transcripcionales del ácido retinoico.	Autosómico dominante, penetrancia incompleta.	Menores: faciales menos frecuentes cerebrales semi-lobar. Relacionado con miopía.
HPE 5	13q32	<i>ZIC2, zinc finger protein of the cerebellum 2.</i>	Represor transcripcional que regula la expresión de la dopamina.	No descrito.	HPE alobar y semilobar.
HPE 6	2q37	No encontrado.		No descrito.	HPE lobar.
HPE 7	9q22	<i>PTCH, patched protein.</i>	Proteína transmembranal, receptor de la proteína <i>Hedgehog</i> .	No descrito.	Iguals características que HPE 3. Sd nevus de células basales. Otros tipos de cáncer.

el prosencéfalo la más anterior de ellas y en la cual aparecen dos evaginaciones en su región ventral denominadas surcos ópticos a partir de los cuales se desarrollan los ojos. A finales de la cuarta semana

la vesícula prosencefálica en su porción anterior comienza a dividirse en dos vesículas telencefálicas gracias a la presencia de la proteína producida por la cascada de SHH. Estas vesículas telencefálicas

crecen lateralmente para formar los hemisferios cerebrales arrastrando las vesículas ópticas a una posición lateral en la región craneal del embrión. Cuando no se produce la formación de las vesículas telencefálicas no se logra la separación de las vesículas ópticas, iniciándose el desarrollo de los ojos muy cerca de la futura línea media de la cara y al crecer se fusionan por continuidad, produciendo un único ojo, denominado ciclopía.¹⁵⁻¹⁸

El proceso de desarrollo cerebral descrito puede ser detenido en cualquier momento, causando diferentes malformaciones en el prosencéfalo y el telencéfalo que pueden ser observadas en la ecografía prenatal o natal de la siguiente forma:

1. Holoprosencefalia alobar: un solo lóbulo cerebral, el prosencéfalo con un ventrículo único y los tálamos fusionados.
2. 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.
3. Lobar: con dos hemisferios, dos ventrículos, dos tálamos pero con defectos en la línea media como anomalías del cuerpo caloso, septum pellucidum o bulbos olfatorios.

Las alteraciones del desarrollo del prosencéfalo producen malformaciones faciales, que van desde la presencia de un incisivo central superior único hasta la ciclopía, dentro de este amplio espectro se encuentran:

1. Ciclopía: ojo único o doble fusionado a nivel central, sin estructuras nasales. La ausencia de bulbos y tractos olfatorios se denomina arriencefalia.
2. Etmocefalia: ojos dobles fusionados, o hipotelorismo severo, acompañado de una estructura cilíndrica ubicada a nivel frontal y central por encima de las estructuras oculares denominada probosis.
3. Cebocefalia: hipotelorismo severo acompañado de una estructura nasal con una fosa nasal única por debajo de los ojos.

4. Formas intermedias de hipotelorismo con labio hendido central.

5. Hipotelorismo acompañado de hipoplasia del tercio medio de la cara, úvula bífida y/o incisivo central superior único.

Las características fenotípicas faciales predicen hasta en un 80% los hallazgos cerebrales. La ciclopía, la etmocefalia, la cebocefalia, el labio hendido central con hipotelorismo, se relacionan con HPE alobar; el hipotelorismo con hipoplasia nasal y/o labio hendido unilateral y/o coloboma del iris, con HPE semilobar; el incisivo central único, ausencia del cartílago septal nasal, ausencia del frenillo labial, con defectos menores de la línea media cerebral.^{9,19}

En los cuatro casos descritos, se encontró en las ecografías prenatales, además de ciclopía, HPE alobar con un ventrículo único, hallazgos que se corroboraron en la autopsia neonatal. Los casos uno, tres y cuatro, además de ciclopía, no tenían nariz, que es la malformación facial más severa relacionada con HPE, mientras que el segundo feto tenía una etmocefalia,^{2,10} asociada a mielosquisis. En 1990, Berry describió la asociación de defectos del tubo neural con HPE, sin embargo la observación fue hecha con anencefalia y mielomeningocele no con mielosquisis.¹⁸

La HPE y ciclopía deben ser sospechadas durante la ecografía obstétrica de rutina al hacer los cortes craneales sagitales para medir el diámetro biparietal, el perímetro cefálico y los cortes axiales de cara y cráneo, cuando se encuentre cualquiera de las características cerebrales y faciales descritas anteriormente. En estos casos se debe realizar una ecografía de detalle anatómico para corroborar el diagnóstico y buscar otros defectos asociados.²⁰⁻²²

Se debe tomar muestras para cariotipo fetal y además, a la madre, curva de tolerancia a la glucosa oral, e IgM para citomegalovirus. En condiciones ideales realizar estudios de biología molecular como PCR y FISH en los padres y en el recién nacido y así establecer si la mutación es nueva en el producto o heredada.

No existen intervenciones fetales que cambien el pronóstico de los fetos con esta patología.

El 68% de los casos de HPE son esporádicos y el riesgo de recurrencia es del 6%. Cuando las anomalías son mayores, el riesgo de recurrencia se aumenta hasta en un 13%. En los casos en los que se encuentra un patrón de herencia autosómico dominante el riesgo de que las personas con esta mutación tengan malformaciones mayores (HPE alobar, semilobar, lobar) o menores es diferente, por ser el gen de penetrancia incompleta y expresividad variable, siendo del 82 y 88% respectivamente.²³

Las madres del primer, tercer y cuarto caso tenían factores de riesgo asociados a la holoprosencefalia como diabetes materna, consumo de alcohol y uso de misoprostol en el primer trimestre del embarazo. Ninguna de las pacientes tenía antecedentes de familiares con características fenotípicas relacionadas con HPE; los cariotipos descartaron trisomía 13, lo que sugiere que los casos eran esporádicos y el riesgo de recurrencia es del 13%.

Los cuatro casos aquí presentados conforman un foco epidémico de ciclopía en el HUV, debido a que no se demostraron alteraciones cromosómicas, ni un patrón de herencia demostrable en ninguno de ellos. Los factores de riesgo encontrados en 3 de las 4 pacientes están asociados, pero no se ha demostrado su causalidad.

La aparición de focos epidémicos amerita estudios epidemiológicos que permitan encontrar factores individuales y/o colectivos asociados a esta malformación.

AGRADECIMIENTOS

Al grupo de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas, ECLAMC Cali, al laboratorio de citogenética de la Universidad del Valle. A los Doctores Gustavo Vásquez y Juan Carlos Quintero por facilitar las imágenes ecográficas de los casos 1 y 4 respectivamente.

REFERENCIAS

1. Bazopoulou-Kyrkanidou E. The cyclopes in Odysseus' Apologos. *Am J Med Genet A* 2005;138:190-2.
2. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M. Fetology: diagnosis management of the fetal patient. New York: McGraw Hill; 2000.
3. Kallen B, Castilla EE, Lancaster PA, Mutchinick O, Knudsen LB, Martinez-Frias 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. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet* 2004;7:76-94.
5. Kniffin C, McKusick V. Holoprosencephaly, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore [en línea] 1986 Mar 06 [visitado 2006 Ago 1]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=236100>
6. Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, Cadera W, Tanswell AK. Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet* 1987;28:61-5.
7. Munke M. Clinical, cytogenetic, and molecular approaches to the genetic heterogeneity of holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 1989;34:237-45.
8. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet* 1998;78:140-5.
9. Wallis DE, Roessler E, Hehr U, Nanni L, Wiltshire T, Richieri-Costa A, et al. Mutations in the homeodomain of the human SIX3 gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1999;22:196-8.
10. Cohen M. SHH and holoprosencephaly. En: Epstein C, Erickson R, Wynshaw A. *Inborn errors of development*. New York: Oxford University Press; 2004. Chapter 18. p. 240-48.
11. Stone D, Wright M, McKusick V. Holoprosencephaly 3. OMIM, Johns Hopkins University, Baltimore [en línea] 1991 Jul 12 [visitado 2006 Ago 1]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=142945>
12. Bendavid C, Dubourg C, Gicquel I, Pasquier L, Saugier-Verber P, Durou MR, et al. Molecular evaluation of foetuses with holoprosencephaly shows high incidence of microdeletions in the HPE genes. *Hum Genet* 2006;119:1-8.
13. Bendavid C, Haddad BR, Griffin A, Huizing M, Dubourg C, Gicquel I, et al. Multicolour FISH and quantitative PCR can detect submicroscopic deletions in holoprosencephaly patients with a normal karyotype. *J Med Genet* 2006;43:496-500.

14. Cordero D, Marcucio R, Hu D, Gaffield W, Tapadia M, Helms JA. Temporal perturbations in sonic hedgehog signaling elicit the spectrum of holoprosencephaly phenotypes. *J Clin Invest* 2004;114:485-94.
15. Moore K, Persaud T. Sistema nervioso. En: *Embriología Clínica*. 6a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 1999. p. 477-519.
16. Sadler T. Sistema nervioso central. En: *Embriología médica con orientación clínica*. 8a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 398-442.
17. Gilbert S. The emergence of the ectoderm: the central nervous system and the epidermis. En: *Developmental biology*. 7th ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2003. p. 391-401.
18. Berry SM, Gosden C, Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal holoprosencephaly: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1990;5:92-9.
19. Hori A, Miyata H. Proceedings. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology. Morphological analysis of 17 cases of holoprosencephaly and 3 cases of rhombencephalosynapsis: O-II-A-O6. *Neuropathology* 2006;26:A27.
20. Tonni G, Centini G. Three-dimensional first-trimester transvaginal diagnosis of alobar holoprosencephaly associated with omphalocele in a 46,XX fetus. *Am J Perinatol* 2006;23:67-9.
21. Faro C, Wegrzyn P, Benoit B, Chaoui R, Nicolaides KH. Metopic suture in fetuses with holoprosencephaly at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:162-6.
22. Prete D, Perre A, Tapias GC, Sobrinho FM, Takeda M. P02.09: holoprosencephaly, cyclops and proboscis: 3D ultrasonographic case. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:384.
23. Odent S, Le Marec B, Munnich A, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C. Segregation analysis in nonsyndromic holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 1998;77:139-43.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.