

CASO CLÍNICO

1. Doctor en Medicina Clínica, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. ORCID 0000-0002-5433-7149

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Recibido: 7 diciembre 2021

Aceptado: 2 marzo 2022

Publicación en línea: 24 junio 2022

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona", Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 584162605233

✉ sippenbauch@gmail.com.

Citar como: Reyna-Villasmil E. Diagnóstico prenatal de síndrome de Delleman-Oorthuys. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(2). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2416>

Diagnóstico prenatal de síndrome de Delleman-Oorthuys

Prenatal diagnosis of Delleman-Oorthuys syndrome

Eduardo Reyna-Villasmil¹

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2416>

RESUMEN

El síndrome de Delleman-Oorthuys (síndrome oculocerebrocutáneo) es un trastorno esporádico, congénito y poco frecuente caracterizado por microftalmia / anoftalmia con o sin quistes orbitales, defectos cutáneos focales y alteraciones intracraneales. Debido a la distribución asimétrica de las características clínico-radiológicas, ausencia de recurrencia dentro de la familia y su mayor frecuencia en el sexo masculino, se ha propuesto la posibilidad de mosaicismo somático o mutaciones esporádicas en la quinta o sexta semana de desarrollo fetal. Los criterios diagnósticos mínimos sugeridos incluyen microftalmia o quistes orbitales, quistes del sistema nervioso central o hidrocefalia y defectos focales de piel. Dada la variabilidad en las manifestaciones y la superposición con otros síndromes, el diagnóstico puede ser difícil, pero la detección prenatal de esta rara anomalía congénita con malformaciones cerebrales es crucial en el manejo de los recién nacidos. Los estudios por imágenes para la evaluación de las características son útiles en la identificación y diferenciación de los casos. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de síndrome de Delleman-Oorthuys.

Palabras clave. Síndrome de Delleman-Oorthuys, Anomalías del ojo, Anomalías cutáneas, Anomalías cerebrales, Diagnóstico prenatal.

ABSTRACT

Delleman-Oorthuys syndrome (oculocerebrocutaneous syndrome) is a rare, congenital, sporadic disorder characterized by microphthalmia/anophthalmia with or without orbital cysts, focal skin defects, and intracranial alterations. Due to an asymmetric distribution of the clinico-radiological features, absence of recurrence within the family and its higher frequency in males, the possibility of somatic mosaicism or sporadic mutations in the fifth or sixth week of fetal development has been proposed. Suggested minimal diagnostic criteria include microphthalmia or orbital cysts, central nervous system cysts or hydrocephalus, and focal skin defects. Given the variability of manifestations and overlap with other syndromes, diagnosis can be difficult, but prenatal detection of this rare congenital anomaly with cerebral malformations is crucial in the management of newborns. Imaging studies for evaluation of features are helpful in the identification and differentiation of cases. A case of prenatal diagnosis of Delleman-Oorthuys syndrome is presented.

Key words: Delleman-Oorthuys syndrome, Eye anomalies, Cutaneous anomalies, Cerebrum, anomalies, Prenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Delleman-Oorthuys (SDO), o síndrome oculocerebrocutáneo, es un trastorno oculoneurocutáneo raro, congénito y esporádico, sin patrón hereditario conocido. Está caracterizado por apéndices cutáneos periorbitarios, anomalías palpebrales, anoftalmia o microftalmia, quistes orbitarios, alopecia focal, cutis hipoplásico o aplásico y alteraciones cerebrales como quistes intracraneales y agenesia del cuerpo calloso, que es más común en el sexo masculino⁽¹⁾. Fue descrito por primera vez en 1981 y desde entonces existen informes de alrededor de 50 casos, siendo los que se diagnostican en el periodo prenatal muy escasos⁽²⁻⁴⁾. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal del síndrome de Delleman-Oorthuys.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente de 18 años, primigesta, quien fue referida a la consulta de alto riesgo prenatal a las 26 semanas de gestación por hallazgos ecográficos de quistes del plexo coroideo y ausencia de vermis cerebeloso. La

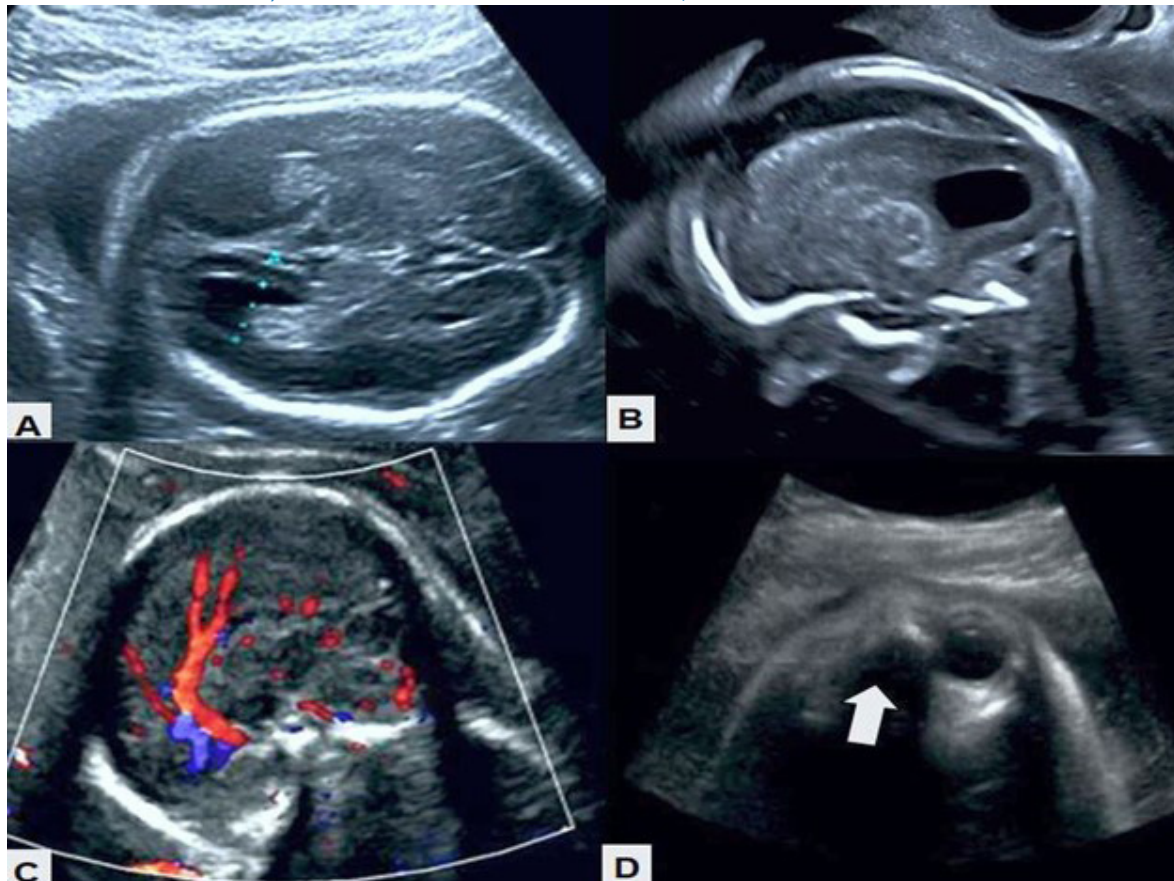
paciente negaba antecedentes personales de convulsiones, exposición a teratógenos, lazos de consanguinidad con su pareja y alteraciones del sistema nervioso central en familiares de primer grado.

La evaluación ecográfica realizada en el servicio mostró feto único femenino en presentación podálica con dorso anterior, bienestar fetal conservado y movimientos fetales activos. El diámetro biparietal y el volumen de líquido amniótico eran acordes a la edad gestacional. En el hemisferio cerebral derecho se observaron tres imágenes quísticas, la mayor de 8 x 4 milímetros, que desviaban la línea media. El mayor parecía extenderse hasta la corteza cerebral. El tejido periventricular y los surcos cerebrales se encontraban deformados y desplazados por los quistes asimétricos secundarios sin evidencia de calcificaciones. No se observó aumento de la ecogenicidad. Los ventrículos laterales eran de tamaño normal, aunque deformados, asimétricos e irregulares, sin signos de hemorragia intraventricular. El tercer ventrículo estaba normal. Tanto el cuerpo calloso como el

vermis cerebeloso estaban ausentes y el *septum pellucidum* presentaba aspecto irregular. El espacio retrocerebelar tenía aspecto quístico con cisterna magna dilatada. La ecografía Doppler color mostró la presencia solo del tercio anterior de la arteria pericallosa (figura 1). La espina dorsal terminaba en forma normal sin anomalías. El globo ocular izquierdo estaba ausente y el globo ocular derecho medía 10 x 7 milímetros.

En vista de los hallazgos se decidió realizar resonancia magnética fetal, observándose imagen quística paramediana derecha de aproximadamente 9 x 3 milímetros y agenesia del cuerpo calloso. Ambos hemisferios cerebrales eran asimétricos, siendo el izquierdo de mayor volumen, con áreas de menor espesor y límite borroso de la materia gris-blanca en los lóbulos parieto-occipitales (figura 2). Los ganglios basales no pudieron diferenciarse de la sustancia blanca por la asimetría cerebral. Los ventrículos laterales asimétricos tenían disposición paralela con imágenes quísticas en los plexos coroideos, una a la derecha de

FIGURA 1. IMÁGENES DE ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA. A) AUSENCIA DE CUERPO CALLOSO, CON VENTRÍCULOS DEFORMADOS E IRREGULARES. B) QUISTE ASIMÉTRICO CON DEFORMACIÓN Y DESPLAZAMIENTO DE LOS TEJIDOS PERIFÉRICOS. C) DOPPLER COLOR EN EL CUAL SE OBSERVA ÚNICAMENTE LA PRESENCIA DEL TERCIO ANTERIOR DE LA ARTERIA PERICALLOSA. D) LA FLECHA INDICA LA AUSENCIA DEL GLOBO OCULAR IZQUIERDO



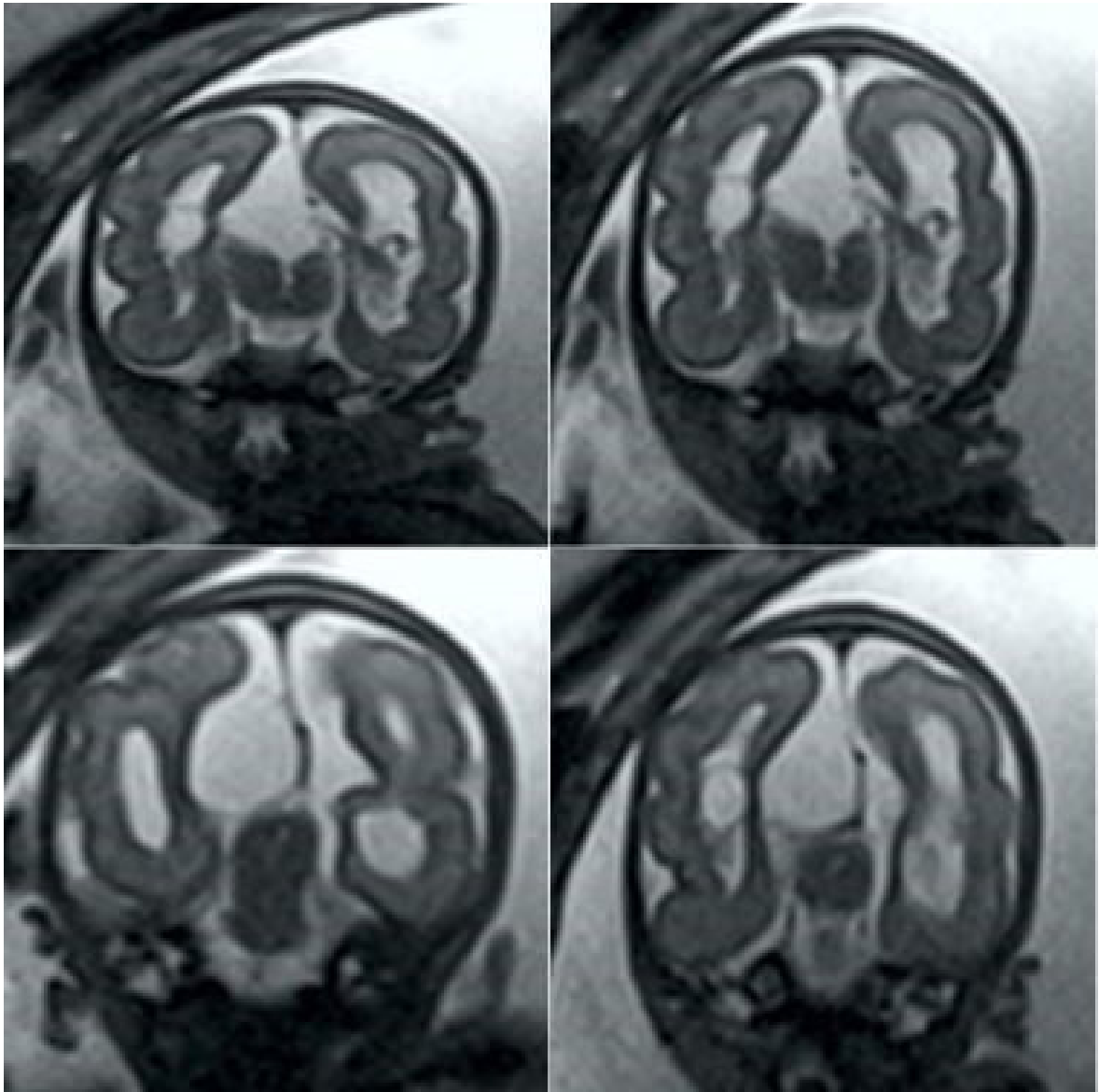


9 milímetros y otras dos a la izquierda de 4 y 3 milímetros respectivamente, con el tercer ventrículo normal. En la fosa posterior se identificó el cerebelo con señal y diámetro transverso normal para la edad gestacional, pero con defecto central relacionado a ausencia del vermis cerebeloso, y cisterna magna amplia con contornos lobulados. El tronco encefálico y el cerebelo eran normales. No se observaron lipomas intracraneales ni calcificaciones cerebrales.

Las orbitas oculares eran de tamaño normal. Se observó que el glóbulo ocular izquierdo estaba ausente, mientras que la órbita derecha estaba

ocupada por una estructura quística cuyos límites eran el vértice orbital y el tabique orbital. El perfil fetal era normal, aunque había protuberancia del tejido cutáneo del lado de la nariz que continuaba con el párpado derecho, junto con lesiones cutáneas perioculares cerca del borde externo de la órbita derecha. El tejido celular subcutáneo estaba bien desarrollado en la región cervical. No se encontraron evidencias de labio / paladar hendido, defectos en la columna vertebral, órganos torácicos-abdominales y en las extremidades. En vista de los hallazgos neurológicos, cutáneos y oftalmológicos, se consideró la posibilidad diagnóstica de SDO.

FIGURA 2. SECUENCIA DE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA FETAL EN LA QUE SE OBSERVAN LOS HEMISFERIOS CEREBRALES Y VENTRÍCULOS LATERALES ASIMÉTRICOS, JUNTO A LAS LESIONES QUÍSTICAS.





El resto del embarazo cursó sin problemas y se decidió programar para interrupción electiva del embarazo a las 38 semanas. Se obtuvo recién nacido vivo femenino en buenas condiciones generales, con puntajes de Apgar al minuto y a los 5 minutos de 7 y 9 puntos, respectivamente. La evaluación física inicial mostró aumento de volumen de la órbita izquierda, sin evidencia de globo ocular, con piel hipoplásica, venas prominentes y prueba de transluminación positiva, mientras que el ojo izquierdo estaba normal. También se observaron parches focales de alopecia e hipoplasia dérmica del cuero cabelludo, y en la región periocular derecha existían varios apéndices cutáneos móviles. La ecografía mostró áreas quísticas llenas de líquido sin evidencia de globo ocular en la órbita derecha. El examen general, incluida la evaluación neurológica, no mostró anomalías y los genitales, manos y pies eran normales. El diagnóstico prenatal de Dellerman-Oorthuys fue confirmado por la resonancia magnética posnatal. Tanto el ecocardiograma como la ecografía renal no mostraron anomalías. La recién nacida fue dada de alta y referida a la consulta de cirugía plástica, oftalmología y neurología pediátrica para su tratamiento y seguimiento.

DISCUSIÓN

El SDO, un trastorno genético raro, tiene como característica la presencia de alteraciones cutáneas, oftalmológicas y cerebrales. Otras formas más graves presentan fisura o hendidura del paladar e hidrocefalia⁽⁴⁾. La aparición unilateral de las manifestaciones (generalmente del lado izquierdo) es el patrón de presentación más común⁽⁵⁾. En el periodo posnatal, la afección cutánea y ocular conducen a su identificación. El diagnóstico prenatal de esta condición suele basarse en diferenciarlo de otras patologías⁽³⁾.

El patrón de herencia es variable y no se conoce la causa específica, ya que la mayoría de los casos notificados son esporádicos, sin informes de hermanos afectados⁽⁵⁾. Algunos investigadores han sugerido la posibilidad de mosaicismo somático o mutaciones esporádicas en la quinta o sexta semana de desarrollo fetal, lo que afecta el desarrollo de estructuras de la línea media y mesencéfalo, cuando se establecen los límites entre mesencéfalo y cerebro⁽⁶⁾. La distribución de los apéndices cutáneos accesorios característicos a lo largo de la línea de fusión de las yemas faciales sugiere alteraciones en el cierre de los surcos embrionarios.

Del mismo modo, la agenesia del cuerpo calloso puede considerarse como una falla de las fibras comisurales^(7,8). También se ha propuesto su asociación al cromosoma X, por su mayor prevalencia en hombres (relación masculino:femenino de 27:7) o como resultado de herencia autosómica dominante con expresión variable⁽⁹⁾.

Las manifestaciones clínicas del SDO suelen estar relacionadas con alteraciones oculares, cerebrales y cutáneas. También se ha notificado posible asociación con paladar hendido, órbita subdesarrollada, defecto del cráneo, criptorquidia, quiste esplénico complejo, micrognatia, malformación de las costillas o vértebras y escoliosis^(3,10). Las anomalías cerebrales incluyen alteraciones más frecuentes del lóbulo frontal, presencia de quistes coroidales y malformaciones del desarrollo cortical. También existen informes de modificaciones de los reflejos tendinosos y signo de Babinski positivo en el lado opuesto a la lesión ocular^(9,11). Las anomalías neurológicas incluyen convulsiones, trastornos del desarrollo psicomotor (polimicrogiria, colpocefalia, malformaciones del sistema ventricular, hidrocefalia, cavidades quísticas en los hemisferios cerebrales o cerebelo y agenesia del cuerpo calloso). Estas malformaciones de línea media y mesencéfalo son patológicas^(9,12).

Entre las anomalías oculares asociadas se incluyen anoftalmia / microftalmia (unilateral o bilateral) con o sin quistes orbitales y colobomas del iris⁽¹⁾. Los quistes orbitales han sido descritos como quistes dermoides, encefalocele orbital, quistes con estructura de hamartomas neuroepiteliales, pared quística rodeada por neuroepitelio y tejidos gliales o tejidos epiteliales vestigiales de la retina^(11,12). Las alteraciones cutáneas incluyen áreas de aplasia o hipoplasia focal, alopecia y formación de los apéndices cutáneos perioculares característicos. Los apéndices cutáneos son excrescencias de color rosado en algunas áreas faciales, más comúnmente en el área periocular⁽¹²⁾.

Los estudios de neuroimágenes son claves para el diagnóstico del SDO. Otras evaluaciones como electrocardiograma, ecocardiografía, ecografía abdominopélvica y radiografía de columna son útiles para evaluar afecciones asociadas y descartar / confirmar los diagnósticos diferenciales. El electroencefalograma es útil en aquellos casos que presentan convulsiones. El diagnóstico prenatal con imágenes de resonancia magnética fe-



tal es de gran utilidad^(1,3). Para realizar el diagnóstico no es necesario que todas las características estén presentes. Por lo tanto, entre los criterios de diagnóstico mínimos sugeridos son microftalmia o quistes orbitales, quistes del sistema nervioso central o hidrocefalia y defectos cutáneos focales.

Las características clínicas del SDO pueden superponerse a otros síndromes establecidos, lo que puede ofrecer dilemas diagnósticos⁽¹⁾. Este síndrome comparte características con los síndromes de Goldenhar y de Goltz-Gorlin. El primero, también conocido como síndrome oculoauriculovertebral, se caracteriza por presencia de dermoide epibulbar, apéndices cutáneos preauriculares, anomalías vertebrales y ausencia de quistes cerebrales. El segundo es un síndrome dominante ligado a X, que se presenta exclusivamente en mujeres (en hombres es letal), puede cursar con microftalmia, coloboma e hipoplasia dérmica focal, además de polisindactilia y dentición deficiente⁽¹²⁾. También se ha descrito superposición con la lipomatosis encefalocraniocutánea o síndrome de Haberland⁽¹³⁾. De hecho, existe cierta coincidencia entre ambos trastornos, pero este carece de quistes orbitales; y si los apéndices cutáneos están presentes, no suelen localizarse en la región periorbital. Además, se observan hamartomas cutáneos, dermoides epibulbares y calcificaciones cerebrales. Por otra parte, la ausencia de vermis cerebeloso, hemisferios cerebelosos hipoplásicos y quiste de la fosa posterior podrían confundirse con la malformación de Dandy-Walker^(10,12). Sin embargo, la coexistencia de estas anomalías con alteraciones oculares y cutáneas pueden favorecer el diagnóstico del SDO, que, además, es más devastador y complejo. Otros diagnósticos diferenciales incluyen síndrome de Aicardi, síndrome de microftalmia con defectos cutáneos lineales e hipoplasia dérmica focal⁽¹²⁾.

El tratamiento del SDO es multidisciplinario, sintomático o de apoyo. Las opciones de tratamiento incluyen extirpación del quiste orbital, eliminación de los apéndices cutáneos, reparación de las lesiones palpebrales, paladar hendido e inserción de derivación ventriculoperitoneal o cistoperitoneal en los casos con hidrocefalia⁽¹⁾. El tratamiento del quiste orbital es la aspiración, disección y extracción del quiste y estructuras perioculares circundantes⁽¹⁴⁾. El tratamiento puede implicar anestesia prolongada y disección extensa, lo cual puede ser difícil por las malformaciones cerebrales y las convulsiones asociadas⁽¹⁵⁾.

El pronóstico de los pacientes depende de la severidad de las lesiones cerebrales. Existen informes de retraso mental en todos los niños afectados mayores de 16 meses⁽¹⁾. En vista de esto se recomienda realizar evaluaciones neurológicas detalladas y, si existe alguna manifestación cerebral o cerebelosa, iniciar tratamiento inmediato para evitar daños neurológicos adicionales. También es necesario el seguimiento de estos pacientes a largo plazo, ya que pueden aparecer convulsiones y otras manifestaciones neurológicas con el desarrollo⁽¹²⁾. También se planificará evaluaciones oftalmológicas y pediátricas en forma coordinada, para el manejo adecuado de los pacientes afectados.

En conclusión, el SDO es un desorden congénito raro caracterizado por lesiones cutáneas, oftalmológicas y del sistema nervioso central. El desorden posiblemente es causado por mutaciones esporádicas o mosaicismos somáticos. El diagnóstico prenatal se basa principalmente en la sospecha, ya que algunos elementos pueden no encontrarse en la evaluación ecográfica de rutina y algunas características del síndrome pueden confundirse con otras patologías con características similares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bahmani M, Naseri R, Iraniparast A, Mokhtari R, Jafari SH. Oculocerebrocutaneous Syndrome (Delleman Syndrome): A case with a novel presentation of orbital involvement. *Case Rep Pediatr*. 2021;2021:5524131. doi: 10.1155/2021/5524131
2. Delleman JW, Oorthuys JW. Orbital cyst in addition to congenital cerebral and focal dermal malformations: a new entity? *Clin Genet*. 1981;19(3):191-8. doi: 10.1111/j.1399-0004.1981.tb00695.x
3. Brugger PC, Arzt W, Prayer D. Prenatal diagnosis of Delleman syndrome. *Prenat Diagn*. 2007 Apr;27(4):356-61. doi: 10.1002/pd.1676
4. Moog U, Dobyns WB. An update on oculocerebrocutaneous (Delleman-Oorthuys) syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(4):414-22. doi: 10.1002/ajmg.c.31667
5. Manudhane A, Arora R, Kapoor S, Rastogi A, Goyal JL. Congenital accessory palpebral aperture--an addition to the spectrum of Delleman syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2013;34(1-2):109-11. doi: 10.3109/13816810.2012.729645
6. Boycott KM, Dymont DA, Innes AM. Unsolved recognizable patterns of human malformation: Challenges and opportunities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(4):382-6. doi: 10.1002/ajmg.c.31665
7. Ugalahi M, Olusanya B, Fasina O, Seidu M, Adekanmi A. Delleman syndrome: A case report from West Africa - features and the challenges of management. *Niger Postgrad Med J*. 2018;25(3):191-4. doi: 10.4103/npmj.npmj_75_18



8. Ortiz-Basso T, Vigo R, Tacouzzi S, Prémoli J. Delleman (oculocerebrocutaneous) syndrome: case report. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(6):741-3. doi: 10.4103/0301-4738.136277
9. Divizia MT, Priolo M, Priolo E, Ottonello G, Baban A, Rossi A, et al. How wide is the ocular spectrum of Delleman syndrome? *Clin Dysmorphol.* 2004;13(1):33-4. doi: 10.1097/00019605-200401000-00009
10. Saldır M, Polat A, Tunc T, Ozge G, Tehli O, Kacar Y, et al. A newborn with oculocerebrocutaneous syndrome (Delleman Oorthuys syndrome). *Genet Couns.* 2015;26(4):457-61.
11. Rizvi SW, Siddiqui MA, Khan AA, Siddiqui Z. Delleman Oorthuys syndrome. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(1):122-4. doi: 10.4103/0974-9233.148363
12. Chandravanshi SL, Lakhtakia S. Delleman syndrome or Haberland syndrome? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(2):155-6. doi: 10.4103/0378-6323.129400
13. Tian Y, Wang Y, Gao X, Zhang Y, Ju Y. Eye and appearance characteristics of encephalocraniocutaneous lipomatosis. *Eye (Lond).* 2019;33(2):328-31. doi: 10.1038/s41433-018-0215-z
14. Saatci AO, Arikan G, Saatci P, Saatci Y, Kavukcu S. Oculocerebrocutaneous syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2008;45(3):181-3. doi: 10.3928/01913913-20080501-19
15. Sadhasivam S, Subramaniam R. Delleman syndrome: anesthetic implications. *Anesth Analg.* 1998;87(3):553-5. doi: 10.1097/00000539-199809000-00009