

Otocefalia. Presentación de dos casos

Drs. Gerardo Tovitto, Agata Rodríguez, María Luisa Carmona de Uzcátegui, Lenin Montilla*

Cátedra de Embriología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. * Ginecoobstetra. Centro Diagnóstico Atrium. Mérida

RESUMEN

Objetivo: Presentar dos casos de otocefalia.

Caso 1. Paciente de 32 años de edad, II gesta, I para, con embarazo de 25 semanas, en control en el servicio de alto riesgo obstétrico del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes por antecedente de embarazo con producto malformado. En estudio ecográfico se encontró feto con microcefalia. Se atendió parto por vía vaginal a las 29 semanas, y se obtuvo recién nacido vivo, sexo masculino, con microcefalia y malformaciones en la región facial tipo otocefalia y aprosopia, el cual muere a los pocos minutos de nacido.

Caso 2. Paciente de 39 años, VI gesta, IV paras, I aborto, con embarazo de 27 semanas por fecha de última menstruación. Le fue practicada hemilaringectomía durante la tercera semana de embarazo, bajo anestesia endovenosa. A las 27 semanas, se practica ecosonograma y se encontró polihidramnios, meroanencefalia y quistes aracnoideos. Después de parto a las 28 semanas, se obtiene recién nacido vivo, de sexo femenino, con microcefalia y malformaciones faciales dadas por otocefalia y aprosopia, y muere a los dos minutos de nacida. A ambos productos se les realizó estudio morfológico en la Cátedra de Embriología de la Universidad de Los Andes.

Palabras clave: Otocefalia. Agnatia. Sinotía.

SUMMARY

Objective: To present two cases of otocephaly.

Case 1: Patient of 32 years of age, gravida II, I delivery, with a 25 weeks pregnancy, in prenatal care at the service of high obstetrical risk of the "Instituto Autonomo Hospital Universitario de Los Andes", for history of previous pregnancy with a malformed product. The ultrasound study reported fetal microcephaly. She had a premature delivery at 29 weeks, obtaining an alive male new born, with microcephaly and facial malformations like otocephaly and aprosopia, that dies after few minutes of been born.

Case 2. Patient of 39 years, gravida VI, V deliveries, I abortion, with pregnancy of 27 weeks for last menstrual period. She had a hemilaryngectomy during the third week of pregnancy, under endovenous anesthesia. The ultrasound study at 27 weeks revealed polihydramnios, meroanencephaly and arachnoid cysts. After premature labor at 28 weeks, a female alive new born, with microcephaly and face malformations given by otocephaly and aprosopia was obtained, and dies two minutes after been born. Morphological study was performed to both products in Embriology Unit of The University of Los Andes.

Key word: Otocephaly. Agnatia. Synotia.

INTRODUCCIÓN

La otocefalia es una anomalía poco frecuente, que se caracteriza por la agenesia o hipoplasia del maxilar inferior, razón por la cual los pabellones auriculares se acercan a la parte media e inferior de la cara, donde se fusionan parcial o totalmente (1-4). Puede asociarse con otras anomalías, tales como: alteraciones de la nariz, de la boca (microstomía), microcefalia, holoprosencefalia, acercamiento de los huesos temporales e hipoplasia o aplasia de la lengua (aglosia) (5-7).

Otras anomalías menos frecuentes son: membrana bucofaríngea imperforada, malformaciones

del oído medio, riñones en herradura, enfermedad valvular cardíaca, *situs inversus*, ciclopía, polidactilia, defectos de las vértebras y de las costillas (8,9). Como consecuencia de la agnatia, se pueden producir anomalías en el trayecto de la carótida interna, alteraciones en la estructura de la cóclea, huesecillos del oído medio fusionados, acortamiento de la trompa de Eustaquio que se abre directamente en la faringe y alteraciones en la posición del peñasco del temporal (10-12).

En casos muy raros se asocia con anoftalmía, aprosopía, agenesia de la nariz y agenesia del maxilar

superior, dándole al feto un aspecto impactante de niño sin rostro.

Su incidencia es rara, de 1: 2 500 a 1: 10 000 nacidos vivos (2-4). La mayoría de los otocefalos sobreviven poco después del nacimiento, pero Shermak en 1996 (13), refirió un caso no letal.

Se considera que el mecanismo embriopatológico de la otocefalia es la falta de migración de las crestas neurales hacia la región de los arcos branquiales, sobre todo los dos primeros, lo cual determina que se produzca agenesia o hipoplasia severa de la mandíbula (agnatia y micrognatia) y alteraciones del cerebro anterior (holoprosencefalia). Esta falta de migración de las células de la cresta neural se origina por defectos tempranos de los centros organizadores prosencefálicos y rombencefálicos, responsables del desarrollo de las estructuras faciales (14,15).

Entre los factores etiológicos se ha descrito que los factores genéticos juegan un papel importante en la aparición de la otocefalia, pero se discute si su origen es multifactorial. Se han estudiado *in vitro* los efectos teratogénicos de algunos fármacos utilizados para el control del asma, como el albuterol, la teofilina y la beclometasona, las cuales cuando se emplean durante el embarazo producen otocefalia (16). Otros factores como las radiaciones ionizantes, la talidomida, la pirimidona y el ácido retinoico (17), parece que pueden influir en la génesis de esta anomalía.

De igual modo, se han descrito factores genéticos implicados en la aparición de la otocefalia (18-22). Algunos autores refieren la mutación recesiva del gen *Otx*, localizado en el cromosoma 1, inducida por rayos X. Otros investigadores indican que la mutación homocigota del gen *Otx2* del cromosoma 1, producen alteraciones de las estructuras faciales, mientras que la alteración heterocigota del mismo gen, ocasiona un fenotipo agnatia-holoprosencefalia. Se ha observado que los genes *Otx1* y *Otx2*, actúan de forma sinérgica en el desarrollo del cerebro anterior y del cerebro medio.

El diagnóstico prenatal de la otocefalia se realiza mediante ultrasonido bidimensional o tridimensional (23-28). En el bidimensional que es menos sofisticado, se pueden observar polihidramnios, ausencia de sombra gástrica e hipotelorismo. El ultrasonido tridimensional permite una visión más completa de las anomalías y está indicado cuando se aprecian algunas alteraciones en el ultrasonido convencional. Al ser tridimensional, se pueden identificar muy bien la agnatia, la sinotía y la

micrognatia.

En años recientes, ha aparecido una nueva rama de la patología denominada crestopatías, que estudia las alteraciones provocadas por modificaciones anormales en la migración de las células de las crestas neurales (14). Las crestopatías tienen importancia en el campo de la cirugía plástica y maxilofacial, porque están relacionadas con los errores que pueden producirse en la morfología facial humana, así como también los factores que influyen en la aparición de las anomalías de esta región.

Presentación de los casos

Caso 1

Se trata de paciente de 32 años de edad, con II gestaciones. En su primer parto en 1998, se obtuvo un feto con microcefalia, malformaciones faciales graves y atelectasia pulmonar.

El feto en estudio es producto de una segunda gestación de 25 semanas, controlada en el servicio de alto riesgo del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, donde se realizaron los primeros controles ecográficos, que concluyeron con el diagnóstico de microcefalia.

El parto se produce por vía vaginal, en presentación podálica, obteniéndose recién nacido vivo de sexo masculino, peso de 700 g, talla 30 cm y Apgar 2,0 puntos, el cual presenta malformaciones múltiples del cráneo y de la cara (Figura 1), se dificultan las maniobras de reanimación y fallece a los pocos minutos de nacido. En virtud de que los fetos de ambos embarazos presentaban malformaciones graves del cráneo y de la cara, la paciente tomó la decisión de esterilizarse quirúrgicamente durante el puerperio tardío.

En el estudio morfológico de la región cefálica se aprecia escaso desarrollo de la bóveda craneana, con alteración de su forma y tamaño. El perímetro cefálico es pequeño, de 12 cm, lo que permite realizar el diagnóstico de microcefalia. En la parte superior de la cabeza se observa una prominencia de tejido óseo, que puede ser compatible con un osteoma. Hay abundante cabello que, por la falta de desarrollo del frontal, se extiende hacia la parte superior de la cara.

En la cara, llama la atención la ausencia de los globos oculares (anoftalmía), de la nariz y de la boca (aprosopía). De igual modo es evidente la agenesia de los maxilares superior e inferior (agnatia), la cara se continúa directamente con el cuello, que aparenta ser más largo de lo normal (ver Figura 2). Los

OTOCEFALIA

pabellones auriculares rudimentarios se aprecian fusionados por encima de un surco transversal, que podría compararse con el estomodeo o boca primitiva.



Figura 1. Vista ventral del otocéfalo. Caso 1.



Figura 2. Foto de la región cefálica del otocéfalo. Caso 1.

La región toracoabdominal es normal, al igual que la implantación del cordón umbilical, donde se diferencian dos arterias y una vena umbilicales. En los genitales externos se nota un buen desarrollo del pene y el escroto, el cual se encuentra vacío, porque no ha finalizado el descenso testicular.

En el estudio radiológico se destaca una reducción del tamaño del cráneo, con una evidente asimetría de los huesos occipital y parietales, también hay reducción del diámetro antero posterior y múltiples calcificaciones cerebrales. La base del cráneo es muy rudimentaria, sobre todo hacia la parte anterior, donde debería ubicarse el etmoides. Se visualiza el peñasco, la escama del temporal y el occipital. Hay agenesia de las órbitas, de los huesos propios de la nariz y de los maxilares superior e inferior. En la región superior de la cabeza se aprecia un tumor óseo pequeño, que corresponde a un osteoma. La región toracoabdominal es normal, pero en la pelvis sólo hay puntos de osificación para el iliaco e isquion, falta el del pubis, que se inicia al quinto mes de vida intrauterina. En el tarso del pie derecho, sólo se ve un punto que corresponde al calcáneo, el cual no se diferencia en el pie izquierdo. Falta la osificación del astrágalo, que se inicia al séptimo mes y del cuboides, cuya osificación se inicia en la época cercana al nacimiento (Figura 3).



Figura 3. Radiografía del otocéfalo. Caso 1.

Caso 2. Paciente de 39 años de edad, III gesta, V para, I aborto, a quien se le practica hemilaringectomía a la tercera semana de gestación por escleroma laríngeo, bajo anestésicos endovenosos (forene, propofol). Acude a las 27 semanas de gestación para ultrasonido, el cual reporta polihidramnios, alteraciones de los ventrículos cerebrales y cerebelo, así como cráneo y cerebro rudimentario con una imagen quística central. Los diámetros cefálicos se presentaron reducidos y se realizó el diagnóstico ecográfico de meroanencefalia y quiste aracnoideo (Figura 4).



Figura 4. Ecosonografía prenatal del feto otocefálico. Caso 2.

Se presenta el parto a las 28 semanas, obteniéndose recién nacido vivo, de sexo femenino que falleció a los dos minutos, con múltiples malformaciones faciales externas (Figura 5).

Al hacer la descripción morfológica fetal se observa que corresponde al sexo femenino, longitud ápicalcañar de 39 cm y un peso de 1 300 g, que aunado a las características externas presentes en el feto, se infiere una edad gestacional de 28 semanas aproximadamente. El perímetro cefálico es de 16 cm (microcefalia).

En la región cráneo-facial se observa abundante implantación de folículos pilosos. En la región de la cara se aprecian dos pabellones auriculares, de localización asimétrica con sus respectivos conductos auditivos externos, el derecho en una

posición ventrolateral y el izquierdo, ubicado justo en la línea media. Se observa agenesia de la nariz, anoftalmía, aprosopía y agnatia. El cuello se aprecia corto y grueso. La región toracoabdominal y los miembros, son aparentemente normales (Figura 6).



Figura 5. Vista ventral del otocéfalo. Caso 2.



Figura 6. Foto de la región cefálica del otocéfalo. Caso 2.

DISCUSIÓN

Los dos casos en estudio son muy raros, porque si bien la mayoría de los fetos con otocefalia presentan agnathia y alteración en la posición de los pabellones auriculares, muy pocos se asocian con aprosopía, agenesia del maxilar superior y anoftalmia.

Por la alteración que se observa en el desarrollo de la boca y algunas veces por la imperforación de la membrana buco faríngea, la otocefalia se asocia con polihidramnios, lo que a su vez determina deficiencias ventilatorias graves, que llevan a la muerte neonatal, poco tiempo después del nacimiento.

La agenesia del maxilar superior y la agnathia se produjeron por falta de migración de las células de las crestas neurales hacia los dos primeros arcos branquiales. Estas células de las crestas neurales a su vez reciben informaciones específicas antes de realizar su migración. En ambos casos, hubo falla en la migración de las células de las crestas neurales del proscencéfalo y mesencéfalo, que son las que contribuyen en la formación del maxilar, mientras que la agnathia se produciría por falta de migración de las crestas neurales provenientes del mesencéfalo y el rombencéfalo. La agenesia de la nariz se produjo por alteración en la migración de las crestas neurales hacia la región del proceso frontonasal, de donde se desarrollan el frontal y los procesos nasomediano y nasolateral. La anoftalmia posiblemente se ocasionó por la grave alteración presente en el diencéfalo (proveniente del proscencéfalo o vesícula cerebral anterior), ya que la mayoría de los casos de otocefalia se acompañan con holoprosencefalia.

La migración de los pabellones auriculares hacia la región de la cara, anomalía característica de la otocefalia, se produce por la falta de desarrollo de la mandíbula.

Se ignora el origen de las calcificaciones cerebrales presentes en el caso 1. Madres con toxoplasmosis han tenido fetos con calcificaciones cerebrales similares.

En el caso número uno, es posible que una de las causas que produjo la otocefalia fue la genética, ya que había consanguinidad de los padres (primos hermanos) y en los ascendientes maternos. De igual modo, es posible que esta causa haya influenciado en el producto del primer embarazo, que presentaba también malformaciones faciales y microcefalia. Sin embargo, no hay que descartar la influencia de

otros factores teratógenos, como son algunos medicamentos, exceso de vitamina A, etc. Por esta razón, en los casos de otocefalia es importante realizar el estudio genético, tanto del feto, como de los padres.

El estudio ecosonográfico es necesario, ya que se pueden diagnosticar anomalías fetales en etapas tempranas del desarrollo.

Es importante realizar el estudio de cada uno de los casos, ya que es una anomalía poco frecuente, que debe ser reconocida por un equipo de especialistas: morfólogos, radiólogos, pediatras, neonatólogos, gineco-obstetras y patólogos, con el fin de ampliar los conocimientos sobre esta patología.

REFERENCIAS

- Balinsky BI. An Introduction to Embryology. 4ª edición. Filadelfia: W B Saunders; 1975.p.130-135.
- Hib J. Embriología Médica. 5ª edición. México: Editorial Interamericana; 1993:219-236.
- Kulkarni M, Nasser A. Othocephaly. *Ann Dent.* 1995;54:50-52.
- Moore K. Embriología Clínica. 4ª edición. México: Editorial Interamericana; 1988:288-311.
- Blass H, Ericsson A, Salvesen K, Isaksen C, Christensen B, Mollerlokken G. Brain and faces in holoprosencephaly: Pre and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:24-38.
- Hersh J, McChane R, Rosenberg E, Power WH Jr, Corrigan C, Pancratz L. Otocephaly-midline malformation association. *Am J Med Genet.* 1989;34:246-249.
- Reinecke P, Figge C, Majewski F, Borchard F. Otocephaly and holoprosencephaly complex: Report of three cases with involvement of two different Carnegie stages. *Am J Genet.* 2002;15:395-396.
- Schiffer C, Tariverdian G, Schiesser M, Thomas M, Sergi C. Agnathia-otocephaly complex: Report of three cases with involvement of two different Carnegie stages. *Am J Med Genet.* 2002;1:203-208.
- Utkus A, Kazakevicius R, Ptasekas R, Kucinskas V, Beckwith J, Opitz J. Human anotocephaly (aprosopus, acrania-synotia) in the Vilnius anatomical collection. *Am J Med Genet.* 2001;15:163-171.
- Otto HD, Gerhardt HJ, Biedermann F. Pathogenesis of dysplasias of the face and the ear and dystopias of the temporal region. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1984;7:159-172.
- Opitz JM. Human anotocephaly (aprosopus, acrania-synotia) in the Vilnius anatomical collection. *Am J Med Genet.* 2001;101:163-171.
- Laurence DL, Bersu ET. An anatomical study of human otocephaly. *Teratology.* 1984;39:155-165.
- Shermak MA, Dufresne CR. Non letal case of otocephaly and its implications for treatment. *J Craniof Surg.*

- 1996;7:372-375.
14. Carlson B. Embriología Humana y Biología del desarrollo. Madrid: Ediciones Harcourt; 2000:255-323.
 15. Carles D, Serville F, Mainguene M, Dubecq JP. Cyclo-pia-otocephaly association: A new case of the most severe variant of agnathia-holoprosencephaly complex. J Craniofac Genet Dev Biol. 1987;7:107-113.
 16. Reséndiz-Morán MA, Valencia A, Soto V, Durán-Padilla A. Otocefalia. Informe de un caso de autopsia. Rev Mex Pediatr. 2003;70:181-184.
 17. Morris GM. Morphogenesis of the malformations induced in rat embryos by maternal hipervitaminosis A. J Anat. 1972;113:241-244.
 18. Hide T, Hatakeyama J, Kimura-Yoshida C, Tian E, Takeda N, Ushio Y, et al. Genetic modifiers of otocephalic phenotypes in Otx2 heterozygous mutant mice. Development. 2000;129:4347-4357.
 19. Matsuo I, Kuratani S, Kimura C, Takeda N, Aizawa S. Mouse Otx2 functions in the formation and patterning of rostral head. Genes Dev. 1995;9:2646-2658.
 20. Suda Y, Matsuo I, Kuratani S, Aizawa S. Otx1 function overlaps with Otx2 in development of mouse forebrain and midbrain. Genes Cells. 1996;1:1031-1044.
 21. Juriloff DM, Sulik KK, Roderick TH, Hogan BK. Genetic and development studies of a new mouse mutation that produces otocephaly. J Craniofac Genet Dev Biol. 1985;5:121-145.
 22. Zawoiski EJ. Prevention of trypan blue-induced exencephaly and otocephaly in gestation albino mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1975;31:191-200.
 23. Dao AH, Diel E, Jeanty P. Otocephaly: Report of a case with ultrasound findings. J Tenn Med Assoc. 1988;81:736-737.
 24. Hinojosa R, Green JD, Brecht K, Robb RA. Otocephalus: Histopathology and three-dimensional reconstruction. Otolaryngol Head Neck Surg. 1996;114:44-53.
 25. Ibba R, Zoppi M, Floris M, Putzolu M, Monni G, Todde P, et al. Otocephaly: Prenatal diagnosis of a new case and etiopathogenetic considerations. Am J Med Genet. 2000;90(5):427-429.
 26. Lin H, Liang R, Chang F, Chang C, Yu C, Yang H. Prenatal diagnosis of otocephaly using two-dimensional and three-dimensional ultrasonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;11:361-363.
 27. Louryan S, Vanmuylder N, Rooze M. Computed tomography of a cyclotocephalic neonate. Surg Radiol Anat. 2002;24:319-323.
 28. Rahmani R, Dixon M, Chitayat D, Korb E, Silver M, Barozzino T, Toi A. Otocephaly: Prenatal sonographic diagnosis. J Ultrasound Med 1998;17(9):595-598.

Correo Electrónico: agata_rodriguez@hotmail.com.
Teléfono: 0274 – 2403130 / 2403131

Viene de pág. 267

Responsabilidad penal

Art.1. Código Deontología Médica: El respeto a la vida, dignidad y a la integridad de la persona humana, constituye en todas las circunstancias el deber primordial del médico. Se presume que en el ejercicio profesional del médico gineco-obstetra no hay intención de matar o lesionar, por lo tanto no hay delito doloso (intencional) pero puede existir la imprudencia, impericia, inobservancia o negligencia, entonces puede haber delito culposo los cuales son penados en la ley (código penal) (7).

REFERENCIAS

1. Aguiar Guevara R. Tratado de Derecho Médico. Caracas: Editorial Legislec C.A; 2001.
2. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Artículo 83; 2000.
3. Código de Deontología Médica. Barquisimeto: 2003. Asamblea LVIII FMV.
4. Hernández-V N. De la Responsabilidad Jurídica del Médico. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.
5. Código Civil de Venezuela. Caracas: 2002.
6. Ley Orgánica del Trabajo. Caracas: 2002.
7. Código Penal de Venezuela. Caracas: 2005.