



Práctica Clínica

Diagnóstico prenatal de otocefalia. Importancia de la ecografía de primer trimestre en el diagnóstico de las dismorfias faciales

Prenatal diagnosis of otocephaly. Importance of first trimester ultrasound in the diagnosis of facial dysmorphism

Cristina Pérez Hernández, Silvia Pina Pérez, Laura Serra Azuara, Francisco Mellado Navarro y Manuel Corona Martínez

Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

Resumen

Palabras clave:

Diagnóstico prenatal.
Ecografía del primer trimestre.
Dismorfia facial.
Agnatia. Otocefalia.

La otocefalia es una malformación congénita rara y en la mayoría de casos letal, caracterizada por la presencia de agnatia, microstomia, aglosia y melotia. La mayoría de los casos reportados en la literatura corresponden a diagnósticos prenatales tardíos.

Reportamos a continuación un caso de otocefalia diagnosticado en la exploración ecográfica de primer trimestre. La ecografía es la herramienta diagnóstica de elección desde el primer trimestre de la gestación, permitiendo un diagnóstico precoz de las malformaciones craneo-faciales y un mejor manejo prenatal.

Abstract

Key words:

Prenatal diagnosis.
First trimester.
Ultrasonography.
Facial dysmorphia.
Agnathia.
Otocephaly.

Otocephaly is a rare congenital facial dysmorphism with a poor prognosis, characterised by the presence of agnathia, microstomia, aglossia and melotia.

Most of the cases reported until now are second and especially late third trimester diagnosis.

We report a case of prenatal detection of otocephaly at the first trimester ultrasound scan: the case was diagnosed at 13 weeks' gestation and confirmed at autopsy.

Currently, first-trimester ultrasound allowed the detection of this and other malformations, obtaining an early suspected diagnosis and enabling to perform invasive diagnostic tests to obtain information necessary to convey to the patient.

Recibido: 14/08/2015
Aceptado: 29/09/2015

Pérez Hernández C, Pina Pérez S, Serra Azuara L, Mellado Navarro F, Corona Martínez M. Diagnóstico prenatal de otocefalia. Importancia de la ecografía de primer trimestre en el diagnóstico de las dismorfias faciales. Prog Obstet Ginecol. 2016;59(5):314-318

Correspondencia:

Cristina Pérez Hernández.
Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitari Parc Taulí.
Parc del Taulí, 1
08208 Sabadell, Barcelona
e-mail: cristinapehe@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La otocefalia es una malformación congénita que afecta al macizo facial extremadamente rara. Su prevalencia es menor de 1/70.000 recién nacidos vivos (1,2) y su pronóstico es letal.

La otocefalia es consecuencia de un defecto de la blastogénesis que comporta anomalías estructurales en los derivados del primer arco branquial alrededor de la quinta semana de desarrollo embrionario. La principal causa es un defecto de la migración mesenquimal de las células de la cresta neural a la porción ventral del primer arco branquial durante la gastrulación que puede causar displasia, hipoplasia o aplasia de los derivados de estos arcos branquiales. Como consecuencia el feto presenta malformaciones como la agnasia con expresión fenotípica variable abarcando desde la agenesia a la hipoplasia del maxilar inferior, la melotia o inserción baja de las orejas que puede llegar incluso a la fusión ventro-medial de estas y la microstomía o pequeña abertura oral que en casos extremos puede llegar a la anulación del orificio bucal con aglosia o hipoglosia asociadas (3,4).

Este defecto de la blastogénesis se traduce en anomalías del desarrollo de estructuras de la línea media fetal así como en anomalías de otras estructuras extracraneales. Podemos llegar a diagnosticar la otocefalia de forma aislada o asociada a otras malformaciones congénitas como la holoprosencefalia, hasta un 0,8-10% de los fetos con holoprosencefalia presentan otocefalia asociada (5,6). Está también descrita la asociación con la ciclopi, la cebocefalia, la fisura palatina y el labio leporino. Debemos conocer que en estos fetos se pueden presentar también alteraciones en el desarrollo del tubo neural, sistema músculo-esquelético, genitourinario, gastrointestinal y/o cardiovascular como el *situs inversus* (7,8).

El diagnóstico prenatal es siempre difícil si no hay otras malformaciones asociadas. Hasta ahora, la mayoría de los casos reportados en la literatura presentaban un diagnóstico tardío durante el segundo o incluso en el tercer trimestre de la gestación provocado por el hallazgo de otras anomalías presentes en la exploración ecográfica como el polihidramnios derivado del fallo en la deglución fetal (2).

Presentamos un caso de otocefalia diagnosticado a las 13 semanas de gestación. La detección ecográfica precoz de esta malformación congénita es posible e indispensable para el asesoramiento adecuado de las parejas.

CASO CLÍNICO

Paciente secundigesta de 22 años sin antecedentes médico-quirúrgicos ni obstétricos de interés. El examen ecográfico a las 13 semanas de gestación reveló en el corte sagital medio que incluía cráneo y parte superior del tórax fetal una translucencia nuchal en el percentil 95 y un

perfil fetal anómalo atribuible a la agenesia del maxilar inferior (Fig. 1). El hueso nasal y el maxilar superior eran normales. Durante la exploración ecográfica evidenciamos la integridad de la calota fetal, con una línea media y ventrículos cerebrales de apariencia normal, descartando holoprosencefalia u otras alteraciones del sistema nervioso central. La visualización de las órbitas en un plano fronto-tangencial nos permitió descartar problemas de hipertelorismo asociados, ambas órbitas presentaban cristalino en su interior. En el plano coronal de la cara intuimos la integridad del labio superior y establecimos el diagnóstico de sospecha de la microstomía al visualizar una pequeña abertura bucal.



Figura 1. En el corte sagital de la ecografía de las 13 semanas se observa la ausencia de maxilar inferior, con clara presencia del superior.

El estudio ecocardiográfico precoz descartó malformaciones cardíacas asociadas. Las estructuras intrabdominales también resultaron normales. La exploración de la columna mediante cortes longitudinal, axial y coronal fue normal, descartándose anomalías del tubo neural. No se observaron alteraciones en extremidades superiores ni inferiores. La determinación de parámetros Doppler como la onda de velocidad de flujo del ductus venoso, cálculo del índice de pulsatilidad y la velocidad telediastólica fueron normales así como el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas.

Ante los hallazgos descritos, se recomendó estudio de cariotipo fetal mediante biopsia corial, que se realizó sin incidencias. El feto presentaba un estudio cromosómico normal.

Se realizó una ecografía de control a las 15 semanas de gestación, que confirmaba las alteraciones descritas, sin observarse otras anomalías asociadas (Fig. 2).

La paciente solicitó la interrupción legal del embarazo a las 16 semanas de gestación. El procedimiento se realizó mediante la administración de mifepristona vía oral y misoprostol vaginal.

Los resultados de la autopsia confirmaron el diagnóstico ecográfico prenatal. El feto presentaba aglosia, alteración

de la región orofacial e higroma quístico, alteraciones ya descritas prenatalmente sin otras malformaciones externas ni viscerales asociadas (Fig. 3 y 4). La correcta



Figura 2. Corte sagital en la ecografía de control a las 15 semanas. Se confirma la ausencia de maxilar inferior.

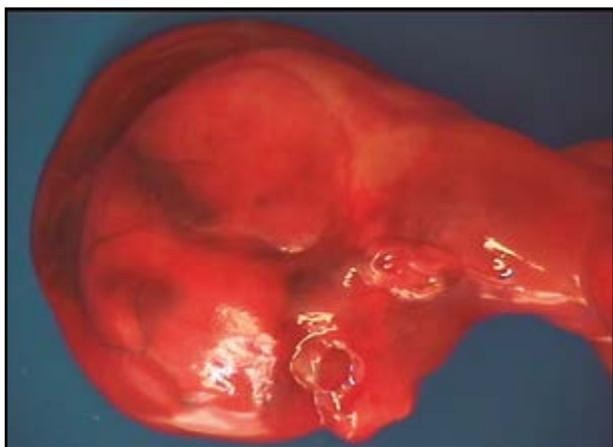


Figura 3. Estudio anatómico-patológico. Perfil fetal patológico con ausencia de maxilar inferior y melotia.

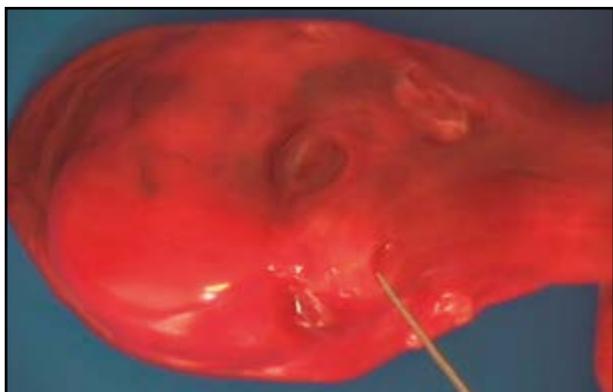


Figura 4. Estudio anatómico-patológico. Microstomía.

maduración pulmonar observada sugería la existencia de una membrana orofaríngea persistente que permitía la circulación de líquido amniótico a los pulmones que habría permitido el desarrollo pulmonar (Fig. 5). El estudio histológico de la placenta y del cordón umbilical fue normal.

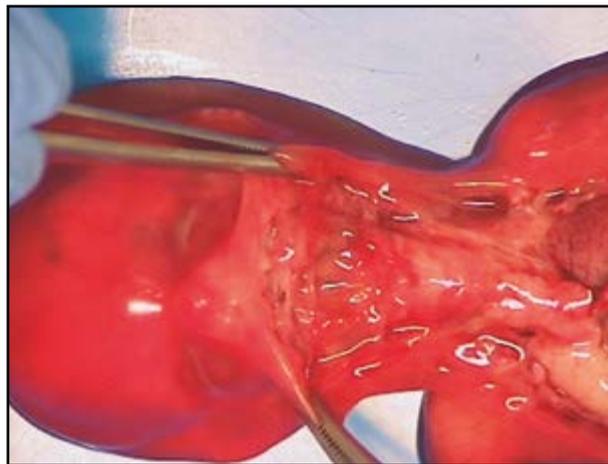


Figura 5. Estudio anatómico-patológico. Disección de la microstomía y de la membrana orofaríngea.

DISCUSIÓN

La otocefalia fue descrita en 1717 por Kerckring (1,3) y desde entonces hasta ahora se han descrito no más de 140 casos (1,3).

La etiopatogenia de este cuadro malformativo es multifactorial. La otocefalia puede ser consecuencia de factores genéticos y teratogénicos.

Paulini y cols. publica el caso de dos fetos procedentes de una misma paciente que presentaban una agnathia-holoprosencefalia y postula una herencia familiar autosómica recesiva del cuadro malformativo determinada por un gen recesivo (5). Diferentes genes parecen afectar la supervivencia, proliferación y migración de las células de la cresta neural durante el desarrollo embrionario temprano. Estudios de genética molecular han logrado la identificación de la mutación del gen PRRX1 en fetos afectados (9,10). El gen PRRX1 fue el primer gen asociado al complejo otocefalia-agnathia. Sin embargo, las mutaciones en este gen parecen estar involucradas en menos de 15% de los casos de otocefalia. El segundo gen implicado en el complejo otocefalia-agnathia identificado es el OTX2. Diferentes autores apuntan a defectos genéticos como el OTX-2 y PGAP-1, específicos del desarrollo craneofacial, como responsables del cuadro malformativo (11,12,13).

El desarrollo craneofacial durante la embriogénesis y fetogénesis también implica complejas interacciones de varias vías moleculares. Los diferentes estudios en modelos animales nos ayudan a entender algunas de las

principales vías moleculares implicadas, como la SHH (Sonic Hedgehog) involucrada en el desarrollo del primer arco faríngeo, que resultan fundamentales en el desarrollo craneofacial y en la migración de las células de la cresta neural del primordio. Defectos en esta proteína o en su vía de señalización dan como resultado retrasos del crecimiento y malformaciones severas en el desarrollo craneofacial como microcefalia, microftalmia, hipotelorismo e hipoplasia del maxilar, así como otras malformaciones del sistema nervioso central y extremidades (4).

En segundo lugar, dichos modelos revelan que la señalización de la proteína morfogénica ósea BMP (Bone Morphogenic Protein) es requerida para la formación y la migración de las células de la cresta neural. La señalización BMP aberrante provoca defectos de los huesos craneofaciales, incluyendo una notable hipoplasia mandibular (14). Además mutaciones *Ndst1* (GlcNAc N-deacetilasa/ GlcN N-sulfotransferasa) provocan alteraciones del esqueleto axial, atrofia parcial del proceso frontonasal y agnathia (15,16). Autores como Schmotzer y cols. investigan el particular impacto de la proteína morfogenética ósea (BPM) y del factor de crecimiento fibroblástico 8, y cómo estos hallazgos tienen el potencial para explicar el espectro de anomalías presentes en fetos humanos con agnathia sin holoprosencefalia asociada, como correspondería a nuestro caso (17). Desafortunadamente, estos factores genéticos estudiados en modelos animales no están aún validados en el ser humano.

Además de los factores genéticos mencionados, varios agentes teratógenos han sido vinculados a este proceso malformativo por su capacidad de inducir anomalías del desarrollo facial durante el embarazo, se incluyen el alcohol, la exposición a las radiaciones y fármacos como la estreptonigrina, la teofilina, la beclometasona, los salicilatos, la amidopirina, y la fenitoína (18-20).

Krassikoff y cols. documentan la asociación del cuadro malformativo agnathia-holoprosencefalia a una translocación desequilibrada de los cromosomas 6p24 y 18p11.2 (21). En nuestro caso el feto resultó ser cromosómicamente normal por lo que no podemos atribuir la malformación congénita a alguna anomalía del cariotipo fetal. Tampoco llegamos a detectar ninguna mutación genética ni la gestante estuvo expuesta a ningún agente teratogénico conocido o propuesto por los diferentes autores como agentes con un papel de corresponsabilidad en la etiopatogenia de la secuencia de la otocefalia.

Hasta ahora, la detección ecográfica del complejo otocefalia-agnathia en el primer trimestre ha sido excepcional. Huissoud y cols. diagnostican un caso a las 12 semanas de gestación y Ducarme y cols. a las 16 semanas (22,23). En la mayoría de casos reportados, el diagnóstico tiene lugar en el segundo o tercer trimestre de la gestación, ya sea en el estudio anatómico ecográfico fetal a las 20-22 semanas como por los síntomas característicos de edades gestacionales avanzadas como son el polihidramnios derivado de

las dificultades en la deglución, el retraso de crecimiento intrauterino y el parto pretérmino (1,24). Esto es atribuible a la complejidad de la valoración del perfil fetal por las múltiples estructuras que resultan implicadas, su interrelación con el resto de elementos del sistema nervioso central y a la amplia variabilidad fenotípica de los fetos.

Los avances ecográficos y la incorporación de la ecografía tridimensional han permitido el diagnóstico temprano de esta malformación fetal (25-27). Actualmente, la ecografía de primer trimestre nos permite la detección de malformaciones cráneo-faciales de forma precoz. A pesar de que en nuestro caso no hallamos otras malformaciones asociadas es conocida la asociación del complejo agnathia-otocefalia a holoprosencefalia e incluso a alteraciones de otros órganos o sistemas como anomalías en el desarrollo del tubo neural, sistema músculo-esquelético, genitourinario, gastrointestinal y/o cardiovascular como el *situs inversus* (2,7,8). De ahí la importancia de realizar el despistaje de otras malformaciones asociadas y descartar anomalías cromosómicas permitiéndonos disponer de la mayor información posible a la hora de ofrecer un consejo genético a estas parejas. Las pacientes pueden decidir sobre el pronóstico de la gestación y en caso de que la gestación continúe ser atendidas por un equipo multidisciplinar. La interrupción legal del embarazo, si la paciente la solicita, se puede realizar a edades gestacionales relativamente tempranas si el diagnóstico se realiza en el primer trimestre, como en nuestro caso, reduciendo el impacto emocional y psicológico.

Independientemente de las alteraciones que se asocien, el pronóstico de la malformación es letal. No obstante, existen individuos afectados con formas más leves de la secuencia de otocefalia que han sobrevivido más allá de dos meses, y que representa < 5% de todos los casos documentados. Alguno de estos casos requieren tratamientos quirúrgicos agresivos como gastrostomía, traqueotomía y reconstrucción mandibular, entre otros (28,29).

La evolución del estudio fetal basado en las técnicas de imagen, especialmente la ecografía, los estudios en modelos animales y el progreso de la genética nos permiten una mejor comprensión de la otocefalia.

El diagnóstico prenatal precoz de la otocefalia es posible. El examen ecográfico del primer trimestre de la gestación debe ser exhaustivo, comprobando en un corte sagital el perfil fetal para confirmar la presencia de ambos maxilares junto con la valoración de la cara fetal en el corte coronal. Realizar un diagnóstico genético a partir de anomalías del perfil fetal resulta difícil por todas las connotaciones descritas y las posibles implicaciones en el neurodesarrollo fetal no del todo establecidas. Además, no hay una prueba genética decisiva disponible para los embarazos con riesgo de agnathia-otocefalia. La gran mayoría de casos descritos son esporádicos y solo unos pocos casos publicados presentan agregación familiar, pero con dificultad para comprender el modo de herencia (5). Hasta ahora, ha

habido una falta de pruebas para disomía uniparental (30) o incluso para anomalías cromosómicas, aunque mutaciones en dos genes, PRRX1 y OTX2, se han descrito en un pequeño número de familias con este trastorno (11,29).

Nuestros conocimientos actuales sobre la otocefalia son incompletos pero creemos que avances en genética como la hibridación genómica comparativa podrán revelar nuevos datos. La detección ecográfica temprana es indispensable para la gestión de este defecto congénito y para el asesoramiento de estas parejas.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Fayen-Petersen O, David E, Rangwala N, Seaman J P, Hua Z, Heller D S. Otocephaly: Report of five new cases and a literature review. *Fetal and Pediatric Pathology* 2006;25:277-96.
- Yang SH, Seo YS, Lee YS, Choi SJ et al. Prenatal sonographic diagnosis of isolated agnathia: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:190-3.
- Szabo-Rogers HL, Smithers LE, Yakob W, Liu KJ. New directions in craniofacial morphogenesis. *Developmental Biology* 2010;341(1):84-94.
- Gekas J, Li B, Kamnasaran D. Current perspectives on the etiology of agnathia-otocephaly. *Eur J Med Genet* 2010;53:358-66.
- Pauli RM, Pettersen JC, Arya S, Gilbert EF. Familial agnathia-holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 1983;14(4):677-98.
- Blaas HG, Eriksson AG, Salvesen KA, Isaksen CV. Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(1):24-38.
- Pauli RM, Graham JM Jr, Barr M Jr. Agnathia. Situs inversus and associated malformations. *Teratology* 1981;23:85-93.
- Tos T, Ceylaner S, Senel S, Aktas S, Alp Y. A case of otocephaly with anencephaly and meningomyelocele. *Genet Couns* 2010;21(3):325-8.
- Donnelly M, Todd E, Wheeler M, Winn VD, Kamnasaran D. Prenatal diagnosis and identification of heterozygous frameshift mutation in PRRX1 in an infant with agnathia-otocephaly. *Prenat Diagn* 2012;32(9):903-5.
- Dasouki M, Andrews B, Parimi P, Kamnasaran D. Recurrent agnathia-otocephaly caused by DNA replication slippage in PRRX1. *Am J Med Genet A* 2013;161A(4):803-8.
- Sherman S, Delio M, Morrow B, Samanich J. Agnathia-otocephaly complex: a case report and examination of the OTX2 and PRRX1 genes. *Gene* 2012;494(1):124-9.
- Chassaing N, Sorrentino S, Davis EE, Martin-Coignard D. OTX2 mutations contribute to the otocephaly-dysgnathia complex. *J Med Genet* 2012;49(6):373-9.
- Patat O, van Ravenswaaij-Arts CM, Tantau J, Corsten-Janssen N, van Tintelen JP, Dijkhuizen T, et al. Otocephaly-Dysgnathia Complex: Description of Four Cases and Confirmation of the Role of OTX2. *Mol Syndromol* 2013;4(6):302-5.
- Dudas M, Sridurongrit S, Nagy A, Okazaki K, Kaartinen V. Craniofacial defects in mice lacking bmp type I receptor alk2 in neural crest cells. *Mech Dev* 2004;12:173e182.
- Pallerla SR, Pan Y, Zhang X et al. Heparan sulfate Ndst1 gene function variably regulates multiple signaling pathways during mouse development. *Dev Dyn* 2007;236:556e563.
- MacKenzie B, Wolff R, Lowe N, Billington CJ Jr. Twisted gastrulation limits apoptosis in the distal region of the mandibular arch in mice. *Dev Biol* 2009;328(1):13-23.
- Schmotzer CL, Shehata BM. Two cases of agnathia (otocephaly): with review of the role of fibroblast growth factor (FGF8) and bone morphogenetic protein (BMP4) in patterning of the first branchial arch. *Pediatr Dev Pathol* 2008;11(4):321-4.
- Khan A, Bourgeois J, Mohide P. Agnathia-otocephaly complex in a fetus with maternal use of topical 1% salicylate. *Clin Dysmorphol* 2008;17(1):75-6.
- Goswami D, Kusre G. Agnathia Holoprosencephaly and Situs Inversus in A Neonate Born to an Alcoholic Mother. *J Clin Diagn Res* 2015;9(5):AD01-2.
- Ibba RM, Zoppi MA, Floris M et al. Otocephaly: prenatal diagnosis of a new case and etiopathogenetic considerations. *Am J Med Genet* 2000;90:427-9.
- Krassikoff N, Sekhon GS. Familial agnathia-holoprosencephaly caused by an inherited unbalanced translocation and not autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1989;34:255e257.
- Huissoud C, La Melajumel A, Bisch C, Dijoud F et al. Early diagnosis of isolated agnathia using two- and three-dimensional sonography. *Fetal Diagn Ther* 2008;24:246-9.
- Ducarme G, Largilliere C, Amarenco B, Davittian C et al. Three-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis of isolated otocephaly. *Prenat Diagn* 2007;27:479-87.
- Hisaba WJ, Milani HJ. Agnathia-otocephaly: prenatal diagnosis by two- and three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. Case report. *Med Ultrason* 2014;16(4):377-9.
- Escribano D, Arbués J, Gómez E, Puente J M, Herraiz I, Galindo A. Diagnóstico prenatal de otocefalia aislada. Utilidad de la ecografía tridimensional. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(8):493-6.
- Chaoui R, Heling KS, Thiel G, Karl K. Agnathia-otocephaly with holoprosencephaly on prenatal three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(6):745-8.
- Tantbirojn P, Taweewisit M, Sritippayawan S, Tanawattanacharoen S, Uer-pairojkit B. Prenatal three-dimensional ultrasonography in a case of agnathia-otocephaly. *J ObstetGynaecol Res* 2008;Vol.34, No 4 Part II:663-665.
- Umekawa T, Sugiyama T, Yokochi A, Suga S, Uchida K, Sagawa N. A case of agnathia-otocephaly complex assessed prenatally for ex utero intrapartum treatment (EXIT) by three-dimensional ultrasonography. *Prenat Diagn* 2007;27(7):679-81.
- Shermak MA, Dufresne CR. Nonlethal case of otocephaly and its implications for treatment. *J Craniofac Surg* 1996;7(5):372-5.
- Kamnasaran D, Morin F, Gekas J. Prenatal diagnosis and molecular genetic studies on a new case of agnathia-otocephaly. *Fetal Pediatr Pathol* 2010;29(4):207-11.
- Sergouniotis PI, Urquhart JE, Williams SG, Bhaskar SS, Black GC. Agnathia-otocephaly complex and asymmetric velopharyngeal insufficiency due to an in-frame duplication in OTX2. *J Human Genet* 2015;60(4):199-202.