

# MALFORMACIONES FACIALES E HIPERVITAMINOSIS A

por los

DRES. A. GIROUD y M. MARTINET

Ciertos casos de malformaciones faciales pueden ser de origen hereditario, pero para muchos de ellos, aún su origen permanece en el misterio.

Entre las malformaciones consideradas como genéticas figuran en primer plano los labios leporinos. Se conocen numerosos ejemplos en el perro, la laucha y el cordero. En el hombre, esta malformación se considera generalmente como hereditaria. Sin embargo, la demostración de su origen genético no puede establecerse fehacientemente en la mitad de los casos. Sanders la considera como demostrada en el 45 por 100 de los casos; pero Uebermuth, que hizo en 1938 una revisión de todos los casos de la literatura, admite que sólo un 20 por 100 se pudo comprobar. Se pueden, pues, entonces considerar otras causas, lo mismo que para otras numerosas malformaciones.

Es por eso que para su estudio será preciso, a este respecto, atenerse a los datos provistos por las experiencias en animales.

## *Malformaciones de origen exógeno*

Numerosos factores externos, obrando al comienzo del desarrollo, pueden determinar malformaciones. Ciertos estados son especialmente sensibles, y, por consiguiente, obrando en un estadio determinado, se podrán obtener ciertos tipos de malformaciones.

Entre los agentes físicos, los rayos X merecen ser señalados. Irradiando electivamente zonas anteriores del embrión, E. Wolff obtuvo una serie de malformaciones faciales. La irradiación global de los embriones puede también conducir a malformaciones múltiples; es así como Warkany obtuvo hendiduras palatinas, tratando los embriones de ratas del décimo al décimosexto día, con un máximo al décimoquinto día.

Numerosas sustancias químicas tienen una acción teratógena evidente. Ancel utilizó una centena de tóxicos sobre el embrión de pollo y obtuvo notables mirognacias, colobomas, hocico de lobo, siendo obtenidos



estos últimos con la tripaflavina. Con un antibiótico, la sulfanilamida, realizó una acondroplasia, acompañada de una malformación del pico, que toma el aspecto incurvado del de un pico de loro. Landauer, inyectando ácido bórico en la yema del huevo, determinó acortamientos de la mandíbula inferior, hendiduras del paladar y coloboma de la cara.

La insuficiencia de oxígeno puede también ser teratógena. En la lancha, Ingalls obtuvo fisuras palatinas por anoxia al décimotercer día de la gestación.

¿Ciertas hormonas, pueden también perturbar el desarrollo? La insulina en el pollo (Landauer) provoca anomalías del pico, así como micromelia.

La acción de la cortisona merece sobre todo ser señalada. En la lancha, Fraser y Fainstat han demostrado que esta hormona provocaba la aparición de hendiduras del paladar. En ciertas razas que, en realidad, presentaban espontáneamente ciertas malformaciones faciales, se han obtenido en todos los embriones, o sea en el 100 por 100. La 17-hidrocorticosterona y la ACTH darían análogos resultados. Señalamos que Pamer y sus colaboradores han observado que la administración de cortisona activaba la erupción de los incisivos. En realidad, según Leroy y Domm, que también constatan el hecho, habría más bien una lentitud de crecimiento del incisivo; pero una mayor lentitud aún sobre el maxilar. Sería esta discordancia la que permitiría una erupción precoz de los incisivos.

El rol teratógeno en el hombre, de ciertas infecciones, como la rubeola, es muy conocido; además de las malformaciones características, sordera, catarata, anomalías cardíacas, varios autores, entre ellos recientemente Hagstromer y Dumont, señalaron las anomalías palatinas en casos donde la infección había sido casi inaparente. Hasgtromer (1948) vió un caso de queilopalatosquisis y un caso de palatosquisis con migronasia y oreja rudimentaria. Dumont (1954) obtuvo una fisura velo-palatina con espina bífida en un niño de una madre atacada en el segundo mes. Evans encontró, durante la epidemia de rubeola australiana, en 23 casos sobre 34 niños anormales, anomalías dentarias: hipoplasia, dientes conoideos, erupción retardada del primer diente.

Las carencias, en especial las carencias vitamínicas, pueden fácilmente provocar disturbios del desarrollo. Numerosas son las malformaciones que se pueden determinar, ya sea alimentando las madres con regímenes deficientes sólo en una vitamina, es decir, una sustancia que se sustituye a ella; pero no tiene sus propiedades.



Ya en 1935, Hale demostró que fisuras palatinas y labios leporinos que se manifestaban en ciertas crianzas de cerdos eran debidas a una carencia materna en vitamina A.

Las carencias en diversas vitaminas B también se han demostrado teratógenas.

La carencia de ácido fólico puede realizarse por un régimen carente de ácido fólico, al mismo tiempo que se suprime la síntesis intestinal de esta vitamina por los bacterios gracias al succinil-sulfatiazol (Giroud y Lefebvre). Hemos obtenido así en el ratón embriones afectados de coloboma facial o gran fisura oblicua de la cara y labios leporinos. Se trata, en este caso, de formas puras no complicadas de fisuras palatinas. Ciertos hechos (presencia de membranas de Hochsteter) dejan entrever que podría tratarse de una dehiscencia secundaria. Utilizando un antagonista del ácido fólico, el ácido metilfólico, Nelson, Wright, Asling y Evans provocaron también carencias: obtuvieron, obrando del décimo al décimotercer día, fisuras faciales, labios leporinos y, además, fisuras palatinas. En el hombre podría suceder lo mismo. Thiersch, en efecto, habiendo administrado como abortivo aminopterina, otro antagonista del ácido fólico, obtuvo, al lado de otras anomalías, un feto afectado de fisura palatina.

La carencia en riboflavina o vitamina B-2 provoca la aparición de fisuras del paladar: Warkany y Schraffenberger, Giroud y Lefebvre, Bologna y Piccioni. Se trata en estos casos de fisuras que afectan solamente el paladar posterior y jamás el paladar anterior. Esta malformación se acompaña, a menudo, de un acortamiento de la mandíbula, en la cual el desarrollo del incisivo también está atrasado.

En el hombre, Houet y Lecomte-Ramioul atribuyeron un caso de labio leporino total a una carencia B-2: la madre presentaba signos de carencia B-2 y también de carencia A.

La carencia en biotina no nos ha producido nada en el ratón; pero se sabe que en los pájaros provoca la anomalía denominada «pico de loro».

Como se ve, varias deficiencias vitamínicas pueden provocar malformaciones faciales. Este hecho indica la importancia de una buena vitaminización; por otro lado, un gran exceso de vitamina, tal como la vitamina A, puede tener también grandes repercusiones.



### *Malformaciones por hipervitaminosis A*

El exceso de vitamina A se ha demostrado, en efecto, muy teratógeno en la rata (Cohlan, Giroud y Martinet). Provoca la aparición de numerosas anomalías: anencefalia, espina bífida, anoftalmia o microftalmia y diversas malformaciones faciales.

En nuestra experiencia realizada sobre la rata hemos administrado durante tres días consecutivos una dosis de 60.000 unidades de vitamina A. Se trata, pues, de una dosis muy importante, ya que las dosis normales son de 25 unidades por día. Según los estados como es administrada esta sustancia se obtienen distintas malformaciones y en proporciones que pueden ser considerables.

Sólo insistiremos aquí en las malformaciones faciales; señalaremos, sin embargo, que en los casos de anencefalia se observa acortamiento del macizo facial superior, pareciendo ligadas a las malformaciones craneanas de la anencefalia.

### *Fisuras palatinas*

Las fisuras del paladar se producen por tratamientos del undécimo al décimotercer día y del décimocuarto al décimosexto de la gestación. En las últimas fechas sólo se obtiene un débil porcentaje; pero, tratando los animales del undécimo al décimotercer día, se puede obtener con una gran frecuencia un 92 por 100.

Estas malformaciones sólo interesan el paladar posterior, es decir, el paladar derivado de la fusión de los procesos palatinos. Se extienden, en general, a toda la extensión de este paladar; son más o menos anchas, lo que depende del desarrollo de los procesos palatinos. Estos son generalmente cortos; además, reflejados interiormente. Sin embargo, en cierto número de casos, la fisura no es total. Estando limitada a una porción posterior más o menos extendida; mas raramente la soldadura no se ha hecho por delante, de tal suerte que persiste un orificio justamente por detrás del paladar anterior, a nivel de los canales naso-palatinos.

En estos embriones con fisuras palatinas no existe simultáneamente acortamientos de la mandíbula inferior, como se constataba en las mismas anomalías producidas por carencia de B-2.

Señalemos que la fisura del paladar posterior jamás se ha observado en la rata en forma espontánea. Nos acordaremos que se puede producir experimentalmente en otras formas; pero siempre a condición de obrar pronto del undécimo al décimosegundo o décimotercer día, es decir, mu-



cho antes del cierre normal del paladar, que se produce entre el décimo-sexto y el décimoséptimo día. La reabsorción de los epitelios de los procesos palatinos no se produce al décimo-octavo día. Estos hechos demuestran que la acción teratógena obra bastante precozmente y no sobre los procesos últimos de la formación del paladar. *A fortiori*, estos hechos demuestran que no se puede tratar de una disociación secundaria de un paladar primitivamente formado. Sabemos que en el hombre, la fisura palatina aislada no es muy frecuente; generalmente está asociada al labio leporino. En la laucha es lo mismo. Debe haber, además, una cierta asociación entre las dos anomalías, ya que en las razas de lauchas que pueden tener espontáneamente labios leporinos en que se puede obtener un porcentaje de un ciento por ciento, hay fisuras palatinas (Fraser).

### *Fisura mediana inferior*

La fisura mediana de la mandíbula ha sido observada después de un tratamiento del décimo al décimosegundo día, pero sólo en un pequeño número de casos. La mandíbula inferior se termina entonces por delante por dos eminencias libres; en su interior se encuentran los incisivos normalmente desarrollados. Simultáneamente, la lengua se encontraba subdividida en su parte anterior, y sus dos puntas aparecían entre las extremidades de los maxilares. El estudio de los cortes demostró la extensión de la malformación. Las dos masas linguales derecha e izquierda, que se insertan, respectivamente, en la mandíbula del lado correspondiente, se mantienen separadas mucho tiempo, pero hacia la región de la base vienen a confluir nuevamente. Existe, pues, simultáneamente en estos casos una escisión completa de toda la parte anterior del piso de la boca, correspondiendo por lo menos al arco mandibular.

Se conocen casos de fisuras medianas en el hombre que afectan solamente el labio o interesan el maxilar y aun la lengua; pero son rarísimos.

Todas estas anomalías parecen emanar de la persistencia, o más bien de la exageración del surco, que separa al comienzo los dos mamelones maxilares inferiores. Este proceso hipoplásico parece, por otro lado, poder extenderse mucho más lejos, como lo atestiguan ciertas anomalías observadas en el hombre, entre las cuales Lorenzo recientemente ha publicado una observación.



### *Anomalías del oído*

Por último, se pueden constatar, después de un tratamiento, al décimo y décimosegundo día anomalías que se traducen desde el comienzo por la ausencia del oído externo y la presencia de apéndices auriculares.

El oído interno está presente, pero no es tal vez normal; en todo caso, las cavidades del laberinto membranoso aparecen enormemente dilatadas.

El oído medio está muy poco desarrollado. La trompa de Eustaquio se termina bruscamente o se continúa con una caja timpánica muy reducida, y el tejido mesenquimático esponjoso, que normalmente le es adyacente, también falta. No se encuentran tampoco los huesecillos de la caja del tímpano.

El oído externo falta completamente; lo mismo sucede con el canal auditivo, del cual no hay ni trazos.

Por otra parte, se observa la presencia de eminencias, o más bien de apéndices, más o menos desarrollados, situados generalmente por delante de la oreja en la región de la mejilla; se les encuentra a menudo a nivel de la parte media del maxilar inferior; comprenden un revestimiento cutáneo que sollevantan más o menos fuertemente. Están constituidos esencialmente por un esqueleto cartilaginoso bastante alargado, que se puede osificar. Generalmente, este esqueleto no está libre. Lo hemos visto continuarse con el esqueleto profundo. Estas formaciones corresponden bien a lo que se ha designado bajo la denominación de apéndices auriculares; en ciertas razas de cerdos existirían con mucha frecuencia (Lesbre, 1927).

A nivel del cuello, estos apéndices son muy conocidos en ciertas razas de cabras o de corderos, tratándose en estos casos de formaciones hereditarias. Cockayne ha señalado igualmente casos genéticos en el hombre.

El estado de anomalías se les conoce bien en el hombre, donde a veces son descritos como fibrocondromas de la cara. Se sitúan por delante del pabellón del oído o de sus restos; pero se les puede encontrar hasta la vecindad de la comisura bucal. Se superponen, pues, topográficamente al arco mandibular o primer arco branquial. Presentan un eje esquelético cartilaginoso que se hunde más o menos profundamente, y Schultze lo ha visto fijarse en el maxilar inferior.

En nuestros fetos, el maxilar inferior es también anormal. No sólo es espeso e irregular, sino también parece presentar soldaduras con el



resto del esqueleto. Existen también anomalías dentarias, notablemente aplasias de los molares, o fusiones de los molares superiores e inferiores.

### Conclusión

Así como se ve, la hipervitaminosis A determina la aparición de múltiples malformaciones faciales: fisuras del paladar, fisuras medianas de la mandíbula inferior, anomalías del oído. Hay ahí, pues, un ejemplo más de un factor exterior que tiene una acción teratógena. Unidos a muchos otros, estos hechos ponen, pues, muy bien en evidencia que estos factores exógenos pueden intervenir para perturbar el desarrollo.

(*per* «Rev. Odont. Chile», «Rev. de Stomat», tomo 57, núm. 7-8.)

## LOS PREMIOS NOBEL DE MEDICINA 1956

El Premio Nóbel de Medicina ha sido otorgado al alemán Werner Forssmann y a los americanos André F. Cournand y Dicknison W. Richards, Jr., por sus estudios sobre la hemodinámica cardíaca y de la circulación pulmonar.

Forssmann (1929) estudió la exploración cardíaca en el vivo, mediante la introducción de una sonda. Se trata de un catéter ureteral, que de una vena del brazo o de la pierna hacía llegar, con control radioscópico, hasta el corazón. Pero el método era tan atrevido, que no se atrevió a seguir sus estudios en el hombre.

Tampoco tuvo más éxito la idea de Forssmann, de inyectar un medio de contraste a través del catéter, con el fin de visualizar las cavidades del corazón.

Pero diez años después, Forssmann, Cournand y sus colaboradores emprendieron de nuevo el estudio del cateterismo cardíaco, y en pocos años han conseguido que el mismo llegue a ser un medio de exploración habitual de la cardiología. Los progresos realizados en los diez últimos años por la cirugía cardíaca, en el tratamiento de las cardiopatías congénitas y adquiridas, han establecido como definitivo el cateterismo cardíaco y a la angiocardiógrafa.