

- 15) SCHAEFFER, L. R. (1975). Disconnectedness and variance component estimation. *Biometrics*, 31: 969-977.
- 16) SCHAEFFER, L. R. (1976). Maximum likelihood estimation of variance components in dairy cattle breeding research. *J. Dairy Sci.*, 59: 2, 146-2, 151.
- 17) SEARLE, S. R. (1971). *Linear Models*. Ed. John Wiley & Sons, New York, pp. 485-490.
- 18) SZKOTNICKI, W. D., TONG, A. K. W., KROTCH, K. M., SHARABY, M. A., JHONSON, L. P. y SCHAEFFER, L. R. (1977). Maximum likelihood estimation of genetic parameters in canadienne, brown swiss, and milking short-horn. *Can. J. Anim. Sci.*, 58: 271-275.
- 19) THOMPSON, R. (1982). Methods of Estimation of Genetic Parameters. *II Congreso Mundial de Genética Aplicada a la Producción Ganadera*. Madrid, Octubre de 1982.
- 20) VAN VLECK, L. D. (1968). Variation of milk records within paternal-sib groups. *J. Dairy Sci.*, 51: 1, 465-70.
- 21) WRIGHT, S. (1922). Coeficiente of inbreeding and relation ship. *Amer. nat.*, 56: 330-338.

APORTACION AL ESTUDIO ANATOMICO DE UN PROCESO DE RINOCEFALIA ASOCIADA A AGNATIA EN UN CERDO

*Por C. García
M. Arias
J. Ramos
J. Sandoval (1)*

INTRODUCCION

Es bien sabido que, en el curso de la morfogénesis, determinadas partes corporales del embrión y en concretos momentos de su desarrollo, pueden verse afectadas con relativa facilidad por influencias teratógenas de muy diversa naturaleza. Una de las regiones más susceptible es la determinante de los tejidos orofaciales²⁰, particularmente el primer arco branquiógeno, cuyo mesodermo en evolución va a ser responsable del desarrollo de las mandíbulas y musculatura masticadora.

La agnatia es un fenómeno que consiste en la carencia congénita de mandíbula, aunque sería más correcto hablar de microagnatia ya que muy a menudo persiste algún rudimento de ésta. Tal anomalía es causada por un fallo en la evolución de dicho arco branquiógeno y estructuras asociadas^{15, 18, 23}. El grado de afectación es muy variable²¹, y se presenta generalmente acompañada de otras alteraciones, tales como atelostomía, microglosia (incluso aglosia) y sinotía más o menos acusadas^{18, 26}.

No obstante, la incidencia en cerdos es muy escasa¹, algo más frecuente en terneros^{4, 9, 22}, perro^{11, 25} y caballo²⁷. Afecta bastante más a los ovinos^{5, 6, 7, 12, 16} y rarisimamente al hombre^{1, 13, 26}.

En estudios realizados en Australia sobre grandes poblaciones de ovinos durante tres años⁶ demostraron que la agnatia (o microagnatia) iba acompañada de otras alteraciones como desarrollo anormal de la boca (atelostomía y microstomía), nariz distorsionada (atelorria) e incluso convertida en una especie de probóscide o trompa (rinocefalia). El síndrome de agnatia afecta, asimismo, a estructuras no óseas (cavidad bucal, lengua, faringe, oídos, ojos, etc.), es decir, acompañada de dismorfia en la zona. Con frecuencia se observa persistencia de la membrana bucofaringea, encontrándose ocluidos o poco desarrollados el esófago y la laringe⁶. Lógicamente, estos fallos de la morfogénesis bucofacial resultan incompatibles con la vida; los animales mueren an-

(1) Departamento de Biología Celular y Anatomía.

An. Fac. Vet. León, 1986, 32, 237-245

tes o a poco de nacer, posiblemente debido a una anoxia, causada por la persistencia de la membrana bucofaringea²⁶.

De otra parte, no disponemos de estudios sobre monstruos rinocéfalos en cerdos, si exceptuamos un caso descrito por De Uzategui y Kleiss⁸. El animal presentaba una trompa de 4,5 cm. de longitud, en cuyo interior quedaban incluidos los huesos nasales, pero sin alteraciones a nivel de la región mandibular y boca.

En el presente trabajo se describen las alteraciones de los principales substratos anatómicos implicados en un caso concreto de rinocefalia con agnatia en el cerdo.

MATERIAL Y METODOS

El material objeto de estudio es un cerdo macho de 800 grs. de peso, muerto inmediatamente después del parto, y remitido a este Departamento de Anatomía y Embriología. A tal fin se procedió del siguiente modo:

- 1) Examen externo del animal (Fig. 1);
- 2) Obtención de placas radiológicas de la cabeza (Fig. 2) en diferentes posiciones, operando en un aparato Siemens mod. MOBIL-XR. Como control se obtienen también radiografías en las mismas condiciones de un cerdo normal de igual edad;
- 3) Disección y análisis de la cabeza en las siguientes etapas:
 - a) Corte sagital por el plano mediano de la cabeza y estudio de las dos superficies de sección, con especial referencia a las estructuras encefálicas, óseas y musculares (Fig. 3), y comparación con el espécimen normal (Fig. 4);
 - b) Disección de territorios concretos (regiones ocular y nasal y zona branquiogena, preferentemente), para una mejor interpretación;
 - c) Preparación del esqueleto cefálico (Fig. 5) y su contrastación con la imagen radiográfica.

RESULTADOS

A primera instancia (Fig. 1) destacan la ausencia de mandíbula y boca, así como el desarrollo a partir del rostrum de un probóscido o trompa de 27 mm. de longitud, perforada en su extremo rostral. Los ojos, que presentan un desarrollo aparentemente normal, se encuentran, no obstante, desplazados en posición ventro medial. Las orejas, en cambio, bien implantadas y conformadas, presentan un tamaño relativamente grande. Ante la ausencia de mandíbula y boca, la región cefálica ventral aparece uniformemente plana desde la base del probóscido hasta el cuello, entre ambos relieves cigomáticos.

La radiografía lateral (Fig. 2) muestra, aparte de ausencia de mandíbula, maxilares y cavidad bucal, un escaso desarrollo de los huesos nasales (N) que arrancan en ángulo recto de los frontales (F), y se introducen en la base del probóscido. El reborde orbitario, suficientemente radiopaco a nivel del arco cigomático (Cg), da cuenta de una órbita notablemente descendida. Todo el neurocráneo, en cambio, aparece bien conformado, tanto en su base (Bcr) como en la bóveda (Bv). Destaca sobremanera la gran radiopacidad de la porción petrosa del temporal (Pt) y de la escama occipital (Oc). La mayor parte de la trompa se muestra relativamente radiolúcida, evocando en algunos segmentos de la misma, estructuras esqueléticas en mayor o menor grado de osificación.

Las superficies de sección sagital (Figs. 3 y 4) aportan nuevos datos de conformación y organización. Así destaca, en primer lugar, un incompleto desarrollo del encéfalo, sobre todo de las vesículas telencefálicas y, más concretamente, del neocortex (Neo) que muestra un pobre desarrollo en su inercia formativa de dirección rostro-dorso-caudal. Por consiguiente, los ventrículos resultan muy amplios, comunicándose los de ambos lados en una única cavidad ventricular. En cambio, aparece bien desarrollado el diencéfalo e hipófisis, así como el resto del tronco del encéfalo (Tr) y cerebelo (Clo). Todo el neurocráneo, en general, aparece bien conformado tanto en su base como en la bóveda.

La misma superficie de sección sagital a nivel branquiogénico, nos permite observar el grado de indiferenciación de dicho sustrato anatómico, en el que no hemos podido advertir resto alguno de cartilagos de los arcos I y II. La mayor parte del tejido que integra dichos arcos se agrupa en tubérculos (linguales) (t y t') evocando la morfogénesis de la lengua. Nótese en este plano de sección, entre dichos tubérculos y la laringe (Lr), la fosa tirolingual (tl) ocupada por las emigraciones celulares formadoras de los tiroides. Como consecuencia de esta involución, las protuberancias oftálmicas se aproximan hacia el plano medio compartiendo la musculatura del acrosomita (acr), que no fue disociada ante el fallo de esqueletización del I arco. Por la misma causa las fosas nasales no llegan apenas a desarrollarse, observándose únicamente un esbozo de cavidad nasal y rudimentos de conchas etmoidales y nasales. El probóscido muestra formaciones cartilaginosas, restos del septo y conchas nasales que se fragmentaron al crecer. No existe vestigio alguno de cavidad bucal y, la faríngea está ocluida por una membrana palatofaríngea (pf).

El esqueleto cefálico preparado (Fig. 5) nos confirma los datos obtenidos en el examen radiológico en cuanto al desarrollo de los huesos del macizo cráneo-facial. Nótese una ausencia total de mandíbulas (agnatia), huesos maxilares, incisivos y estructuras hioideas. Los nasales (N), malformados y escasamente desarrollados. Las órbitas plenamente intercomunicadas, por lo que faltan las porciones correspondientes de los huesos que normalmente completan el techo y paredes, lo mismo que el arco cigomático (Cg), que aunque muy prolongado no ofrece el desarrollo que le debiera corresponder. Mucho más normal, en cambio, se nos ofrece el desarrollo de la bóveda del cráneo.

En fin, no obstante la dismorfia del esplanocráneo (agnatia, rinocefalia, sinofthalmia, etc.) no se acusó asimetría bilateral.

DISCUSION

La morfogénesis normal de los tejidos orofaciales es ya de por sí un complejo proceso, en el que influyen complicadas secuencias que han de seguir un cierto orden y ritmo, y, en las que intervienen importantes efectos inductivos, migraciones e interacciones celulares^{20, 19}.

En el origen y la conformación del macizo mandibular y estructuras relacionadas con la boca, como la lengua, es evidente el papel que desempeña el I arco branquiogénico. El poder relacionar las anomalías en los tejidos orofaciales con alteraciones previas de los arcos branquiogénicos, deberían proporcionar datos muy valiosos al conocimiento del desarrollo normal de estas zonas. Aún así, los casos clínicos descritos sobre malformaciones de este tipo suministran poca información acerca de los mecanismos causales²⁰, ya que, en general, se han limitado al examen morfodescriptivo de los mismos.

El primer problema que se plantea es buscar una denominación adecuada para estos monstruos. Dennis/Leipold⁶, clasifican las malformaciones, cuyo origen principal está en el I arco branquiogénico, en base a los estudios que realizan sobre ovejas, estableciendo varios grupos que incluyen distintas alteraciones. La clasificación que más se acerca al caso aquí descrito incluye un desarrollo defectuoso e incompleto de la cara (ateloprosopia), marcada hipoplasia de los huesos faciales, ausencia de boca (astomía), fusión de ambas orejas o sinotía, aproximación de ambos ojos entre sí—descendiendo y acercándose a la línea media (sinofthalmia)— pudiendo, incluso llegar a fusionarse en algunos casos y, a veces, ciclopía. También cita la posible presencia de un probóscide nasal (rinocefalia), aunque de manera inconstante.

Concretamente, en el presente estudio, las alteraciones descritas no corresponden con exactitud al patrón citado, ya que el animal estudiado, si bien presenta agnathia, anastomía, microftalmia y ausencia de maxilares (alteraciones éstas que a menudo van asociadas), a nivel de ojos presenta sinofthalmia poco marcada. Por otra parte, la presencia de probóscide, unida a la total ausencia de alteraciones a nivel de las orejas, propias de estas malformaciones lo convierte en un caso atípico. Sin embargo, la falta de mandíbula (agnathia), asociada o no con ciclopía²⁷, supone siempre una inhibición del desarrollo del I arco branquiogénico.

En nuestro caso concreto hemos observado un fallo en la evolución de los arcos I y II preferentemente, lo que implica, además de la extrema agnathia citada, otras alteraciones ya descritas, íntimamente relacionadas con el fallo evolutivo del mesodermo correspondiente a dichos arcos (el tejido que los rellena, queda como mero residuo mesodérmico de tubérculos linguales). Además, la consiguiente ausencia de interacciones embrionarias entre la plaza precordial y el neuroectodermo encefálico y bucofaringeo, siempre imprescindibles para el normal desarrollo del encéfalo, nariz, ojos y boca. En estudios realizados en la especie humana³ se determina que en la diferenciación anormal del mesodermo precordial, los procesos frontonasales no pueden descender y, consecuentemente, las áreas nasales y los premaxilares son anormales. Por otra parte, cuando la placa notocordal es corta y su extremo rostral queda situado muy caudalmente se produce una inhibición del neuroectodermo, fallando las protuberancias oftálmicas en sus movimientos laterales, de tal manera que un fallo en la mecánica morfogénica puede dar origen a sinofthalmia, dependiendo de la posición relativa y desarrollo de la placa notocordal.

En cuanto a la posible causa de estas deformidades existen todavía diversas hipótesis aunque de manera general, se citan agentes extrínsecos e intrínsecos. En los primeros se hace referencia a sustancias o drogas, que al ser absorbidas por diferentes vías son capaces de actuar sobre el embrión afectando a sustratos o tejidos de naturaleza transitoria como arcos branquiogénicos o crestas neurales, provocando serias dismorfias en la región de referencia. Parece lógico suponer, por otro lado que, la no formación de cartílagos branquiales (Meckel y Reichert), inhibiría la diferenciación de todo el mesodermo que rellena los arcos correspondientes, teniendo en cuenta el significado de inductor y organizador que se atribuye a dichos cartílagos. En este sentido se ha investigado la acción teratógena del género *veratrum*^{2, 14, 10}. No obstante se tiende a dar cada vez más importancia al origen genético de estas malformaciones, caracterizadas por una simetría típica. En el caso del «síndrome agnathia», Smith y Jones²⁵ sugieren que podría estar ligado a un gen recesivo letal, si bien se han obtenido datos en ovejas⁶ que muestran también la correlación con cierta influencia ambiental. En el hombre, la herencia de este síndrome malformativo podría estar relacionada con un gen dominante²⁴, de cuyo índice de penetración dependería el grado de disturbios embrionarios, en el momento de formarse los tejidos orofaciales¹⁷. De cualquier modo en la

especie considerada por nosotros, no disponemos de estudios que hayan profundizado sobre las causas genéticas de este proceso.

RESUMEN

Se analiza un caso de rinocefalia en cerdo, asociado con agnathia extrema, mediante el estudio de las alteraciones más importantes existentes a nivel de estructuras orofaciales, como son, la carencia de mandíbula y boca, atrofia máxilo-nasal y la presencia de un probóscide o trompa prolongado desde la región fronto-nasal. Se describen también las anomalías presentes en el S.N.C., caracterizadas por un incompleto desarrollo de las vesículas telencefálicas y muy concretamente del neocortex fronto-parietal. No aparece vestigio alguno de archicortex, por lo que los grandes ventrículos laterales confluyen ampliamente en el plano mediano, en una única cavidad.

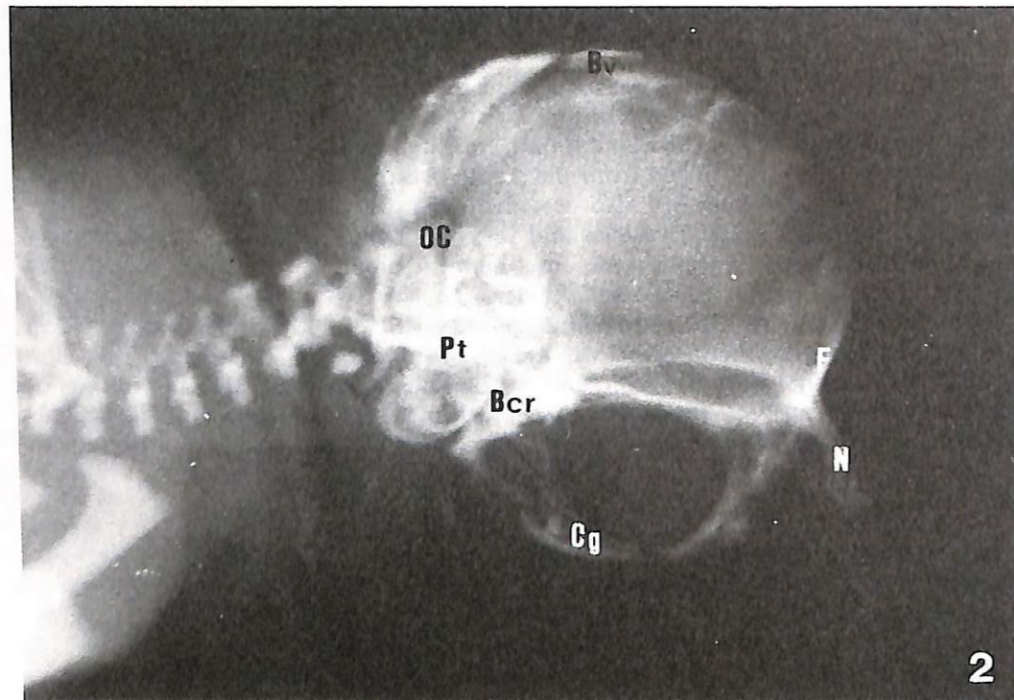
En relación con la agnathia y anostomía que caracteriza el proceso, se discuten algunos hechos relacionados con los principios morfogénicos y se interpretan como responsables de estas alteraciones los fallos en el desarrollo de los dos primeros arcos branquiogénicos (total ausencia de cartilago) y de las interacciones normales entre células de la placa precordial y las del neuroectodermo cefálico y bucofaringeo.

SUMMARY

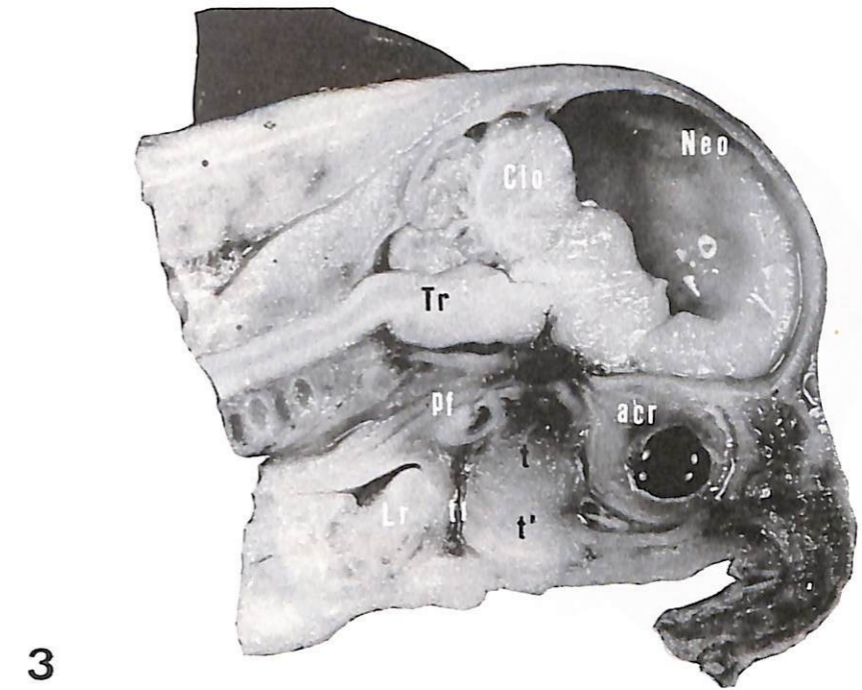
CONTRIBUTION TO THE ANATOMIC STUDY OF A RHINOCEPHALY PROCESS ASSOCIATED WITH AGNATHIA IN A PIG

A case of rhinocephaly in pigs, associated to extreme agnathia, has been analysed studying the most important alterations existing at the level of orofacial structures, such as the absence of mandible and mouth, maxilo-nasal atrophy and the presence of a proboscis or trunk prolonged from the fronto-nasal area. The anomalies present in the central nervous system are also described, characterized by an incomplete development of the telencephalic vesicles and very particularly the fronto-parietal neocortex. There is no trace of archicortex, for which the big lateral ventricles converge widely in the medial plane, in one single cavity.

Regarding the agnathia and anostomia characteristic of this process, some facts related with the morphogenetic principles are discussed and the failures in the development of the two first branchiogenic arches (total absence of cartilage) and in the normal interactions between the cells of the prechordal plate and those of the cephalic and bucco-pharyngeal neuroectoderm are considered to be responsible of these alterations.



Figs. 1 y 2.- Vista lateral derecha de la cabeza del cerdo recién nacido y radiografía correspondiente. Nótese la agnathia, presencia del probósido o trompa y el acusado descenso de los ojos. (Leyendas en el texto).



Figs. 3 y 4.- Superficies de una sección sagital del cerdo objeto de estudio y de un animal normal. (Leyendas en el texto).

BIBLIOGRAFIA



Fig. 5.- Vista lateral derecha del cráneo preparado.

- 1) BALLANTYNE, L. W. (1940). The embryo. In *Manual of Antenatal Pathology and Hygiene*. Edinburgh, Scotland, 399-436.
- 2) BINNS, E.; JAMES, L. F.; SHUPE, J. L. y EVERETT, G. (1963). A congenital cyclopic type malformation in lambs induced by maternal ingestion of a rouge plant *Veratrum californicum*. *Am. J. Vet. Res.*, 24, 1164-1175.
- 3) COHEN, M. M.; JIRASEK, J. L.; GUZMAN, R. T.; GORLIN, R. J. y PETERSON, M. Q. (1971). *Holoprosencephaly and facial dysmorphia: nosology, etiology and pathogenesis*. Birth defects VII, 125-135.
- 4) DENIZ, E. (1966). A rare Malformation: Extreme Agnathia in a Male Caef. *Vet. Fak. Dergisi*, 13, 281-291.
- 5) DENNIS, S. M. (1965). Congenital Abnormalities in Sheep. *J. Dept. Agric. West. Austral.* 6, 235-240.
- 6) DENNIS, S. M. y LEIPOLD, H. W. (1972). Agnathia in Sheep: external observations. *Am. J. Vet. Res.*, 33, 339-347.
- 7) DENNIS, S. M. y LEIPOLD, H. W. (1979). Ovine congenital defects. *Veterinary Bulletin* 49, (4), 233-239.
- 8) DE UZCATEGUI, M. L. C. y KLEISS, E. (1972). La Ciclopía. Nota preliminar sobre una observación en el cerdo. *Sus scrofa L. Zbl. Vet. Med. C.* 1, 21-26.
- 9) ELY, F.; HULL, F. E. y MORRISON, H. B. (1939). Agnathia, A New Bovine Lethal. *J. Hered.*, 30, 104-108.
- 10) EVANS, H. E. (1984). Craniofacial malformations in sheep due to ingestion of a western range plant *Veratrum californicum*. *Zbl. Vet. Med. C. Anat. Histol. Embriol.* 13, 88-89.
- 11) FOX, M. W. (1966) *Canine Pediatrics*. Charles C. Thomas, Springfield, 111, 103.
- 12) HARTLEY, W. J. y KATER, J. C. (1964). Perinatal Disease Conditions in New Zealand. *New Zealand Vet. J.*, 12, 49-57.
- 13) JOHNSON, W. W. y COOK, J. B. (1961). Agnathia Associated with Pharyngeal Isthmus Atresia and Hydromnios. *Arch. Pediat.* 78, 211-217.
- 14) KINGSBURY, J. M. (1964). *Poisonous plants of the United States and Canada*. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J.
- 15) KLEIN, B. (1968). *Craniofacial anomalies: Pathogenesis and Repair*. Ed. by J. J. Longacre, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 31-41.
- 16) Mc FARLAND, L. Z. y DENIZ, E. (1964). Extreme Agnathia in a Ewe Lamb. *Cornell Vet.*, 54, 541-544.
- 17) Mc KENZIE, J. (1968). The role of vascular anomalies: Failure of standard circulation in production of craniofacial anomalies. In *craniofacial anomalies: Pathogenesis and repair*. Ed. by J. J. Longacre, J. B. Lippincott com. Philadelphia, Pa., 61-63.
- 18) NIEBERLE, K. y COHRS, P. (1967). *Textbook of the Special Pathological Anatomy of Domestic Animals*. Pergamon Press, Oxford, England, 289.
- 19) NODEN, D. M. y DE LA HUNTA, A. (1985). *The Embryology of Domestic Animals. Developmental Mechanism and Malformations*. Williams and Wilkins eds. London, p.p. 156-194.
- 20) POSWILLO, D. E. (1974). Orofacial Malformations. *Proc. Roy. Soc.*, 67, 343-349.
- 21) POTTER, E. L. (1961) *Pathology of the Fetus and Infant*, 2nd. Ed. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, ILL: 561.
- 22) REES, H. G. (1966). Aprosopus: A Sinotya-Like Condition in a Stillborn Calf. *Vet. Rec.*, 79, 484-485.
- 23) RUBIN, A. (1967). *Handbook of Congenital Malformations*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa., 141.
- 24) SORSHY, A. (1953). *Clinical Genetics*. C. V. Mosby, St. Louis Mo., 254.
- 25) SMITH, H. A. y JONES, T. C. (1966). *Veterinary Pathology*. 3 erd. Ed. Lea-Febiger, Philadelphia, Pa., 98.
- 26) WILLIS, R. A. (1962). *The Borderland of Embryology and Pathology*. Butterworths, Washington, D. C., 38-39, 164-168.
- 27) WRIGHT, S. y WAGNER, K. (1934). Types of Subnormal Development of the Head from Inbred Strains of Guinea Pigs and Their Bearing on the classification of Vertebrate Monsters. *Am. J. Anat.*, 54, 383-447.