



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

Luis Guillermo Ibarra Ibarra

ESPECIALIDAD EN:

Genética Médica

***ESTUDIO CLÍNICO DE MANIFESTACIONES FACIALES EN
PADRES DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ESPECTRO FACIO AURICULO VERTEBRAL.***

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN

GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA

DRA. CLAUDIA ITZEL CRUZ UGALDE

PROFESORA TITULAR:

DRA MAGARITA VALDÉS FLORES

ASESORA:

DRA. MARIA DE LA LUZ ARENAS SORDO



Ciudad de México

Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. XOCHIQUETZAL HERNANDEZ LOPEZ
SUBDIRECTORA DE EDUCACION MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACION MÉDICA

DRA. MARGARITA VALDÉS FLORES
PROFESORA TITULAR

DRA. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO
TUTORA DE TESIS Y ASESORA CLINICO

DRA MARIA DE LA LUZ ARENAS SORDO
ASESORA METODOLOGICA

AGRADECIMIENTOS

A Dios ... gracias.

A la Dra Margarita Valdes Flores gracias; por ser un ejemplo de lucha y temple con gran admiración y respeto; por conservar siempre una sonrisa para todos, mil gracias.

Al Dr Norberto Leyva García por el apoyo incondicional y la enseñanza de vida que es igual de importante que la académica, mil gracias por la confianza; pero sobre todo por su amistad.

Un gran y especial agradecimiento a la Dra Maria de la Luz Arenas Sordo por darme la oportunidad de trabajar con usted, por ser tan gran académica, un ejemplo de rectitud, por estar en cada paso y en cada detalle de esta tesis, sin usted este trabajo no hubiera sido.

A mis profesores por enseñarme el valor de la constancia.

A Montse ... eres una gran residente, nunca lo pongas en duda.

*Viví la victoria en mi mente, después en mi corazón y ahora aquí.
De nuevo gracias Dios.*

ÍNDICE

1. Antecedentes y marco teórico	p. 6
2. Planteamiento del problema	p. 30
3. Pregunta de investigación.	p. 31
4. Justificación	p. 31
5. Objetivos	p. 32
6. Material y métodos	p. 32
7. Población (universo de estudio)	p. 33
8. Criterios de selección	p. 34
9. Variables	p. 34
10. Factibilidad y financiamiento	p. 37
11. Aspectos éticos	p. 37
12. Resultados clínicos	p. 37
13. Discusión	p. 43
14. Conclusiones	p. 44
15. Referencias bibliográficas	p. 45

1. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

1.1 Definición e historia

El espectro Facio-Auriculo-Vertebral (EFAV), también conocido como espectro Oculo-Auriculo-Vertebral (OAVS por sus siglas en inglés) (OAVS 164210, OMIM 141400), es una entidad compleja y clínicamente heterogénea que afecta el desarrollo embrionario de la cabeza y cuello derivadas del primero y segundo arcos branquiales y de la primera bolsa o hendidura faríngea (Moore, 2013; Barasic y cols, 2014). Dentro del espectro clínico la microtia es la manifestación eje, sin embargo se caracteriza por anomalías en diversos aparatos y sistemas (Quintana, Serrano, 2006; Barasic y cols, 2014). Tabla 1. En la literatura esta entidad se ha descrito con varios nombres como es el síndrome de Goldenhar, microsomía hemifacial, displasia facial lateral, displasia oculo-auriculo-vertebral, la secuencia del primero y segundo arcos branquiales, síndrome del arco del iris superior, disostosis otomandibular, necrosis facial unilateral intrauterina y complejo malformativo facio aurículo vertebral (Gorlin, Jacobsen & Golschmidh, 1963; Barasic y cols, 2014).

Los primeros casos registrados de EFAV fueron los publicados por Canton y Von Arlt en 1861 y 1881 respectivamente. (Gorlin, Jacobsen & Golschmidh, 1963). Más tarde en 1958 Goldenhar describió un síndrome al que bautizó con su nombre el cual se caracterizaba por microsomía hemifacial y quiste dermoide, sin embargo fue hasta la década de los 60s donde Geissmar realizó la primera revisión profunda de casos reportados, que lo llevó a proponer un espectro clínico que involucraba estructuras de cabeza y cuello derivadas de los arcos branquiales para finalizar en 1989 con el término de OAVS propuesto por Cohen y cols (Gorlin, Jacobsen & Golschmidh, 1963; Beleza y cols, 2014) en dicha revisión se postuló que los demás casos reportados pertenecían a la misma entidad las cuales pertenecían a un solo espectro fenotípico. (Gorlin, Jacobsen & Golschmidh, 1963)

1.2 Epidemiología del EFAV

Poswillo sugirió que la frecuencia del EFAV es de 1/3500 nacimientos vivos, aunque no presentó ningún dato para respaldar esta conjetura (Poswillo D, 1973). Grabb estimó una frecuencia de 1/5600 nacimientos, Stoll notó una prevalencia de 1/19,500 nacimientos y Melnick registró una de 1/26.550 nacidos vivos, todos estos reportes tomando como base registros de poblaciones caucásicas europeas (Mastroiacovo P y cols, 1995). Gorlin describe en su libro de malformaciones de cabeza y cuello, la prevalencia de 1/5000, cercano a lo reportado por Grabb con una relación hombre: mujer de 3: 2; también describe una predilección por el lado derecho en cuanto a la microsomía hemifacial (3:2), mismos datos descritos por Rollinick en 1987 (Gorlin, Jacobsen & Golschmidh, 1963).

En México no hay estudios que describan la frecuencia de EFAV en nuestra población, solo hay dos reportes uno en 1999 realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de microtia aislada de 1/500 nacimientos sin embargo en tal estudio se enfatiza al EFAV y a la microtia como dos entidades diferentes (Llano R y cols,1999).

1.3 Manifestaciones clínicas del Espectro Facio-Auriculo-Vertebral (EFAV)

A pesar de que no existen como tal criterios diagnósticos mínimos, el fenotipo facial es característico. La microtia aislada se ha considerado como la manifestación menor del espectro. La microtia unilateral o las anomalías de los pabellones auriculares tales como hoyuelos o apéndices preauriculares, han sido sugeridas como una característica obligatoria por algunos autores. Las alteraciones no están limitadas a estructuras de cabeza y cuello ya que se ha reportado alteraciones cardíacas, renales, esqueléticas y de otros órganos. Algunos reportes mencionan que la afección multisistémica es poco frecuente y constituye el 10% de los casos de EFAV (Gorlin RJ, Jue KL & Jacobsen, 1963; Barisic I y cols, 2014; Beleza A y cols, 2014). Sin embargo otros autores como Muñoz y Arenas, 2013; encontraron en su muestra, malformaciones en el 38.25%; además de no encontrar un claro predominio de sexo afectado al contrario de lo ya reportado por la literatura que describe predominio de sexo femenino.

a. Anomalías constitucionales (crecimiento y desarrollo)

No es común que los pacientes presenten alteraciones de talla y/o peso o pubertad precoz, se han descrito casos con talla baja la cual es secundaria a alteraciones de alimentación, así como trastornos del sueño secundario a una parálisis faríngea difusa la cual puede ser valorada mediante estudios como polisomnografía y nasofaringoscopia (Gorlin RJ, Jue KL & Jacobsen, 1963). Los niños con espectro facio-auriculo vertebral presentan un riesgo más elevado para defectos del desarrollo motor e intelectual, estos problemas se han reportado del 5 al 15% de los pacientes, principalmente relacionados a microtia bilateral con la consecuente hipoacusia o a la microftalmia. Asimismo, se ha encontrado un mayor riesgo de retraso del lenguaje secundario a la hipoacusia severa o a problemas como anomalías faríngeas o laríngeas D' Antonia y cols reportaron en 1998 que los pacientes con EFAV presentan alteraciones en la elevación del paladar, y falta de un cierre velofaríngea lo que lleva a problemas de articulación del lenguaje. (D'Antonia LL, Rice RD, Fink SC,1998). Algunos autores han sugerido que estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir padecimientos psicológicos como depresión y trastornos psiquiátricos como el espectro autista, sin embargo han sido reportes anecdóticos de casos la mayoría, aunque hay una serie que muestra un riesgo relativo elevado (Padwa BL, Evans CA, Pillemer FC, 1991; Stromland K y cols 2007). También se ha reportado pubertad precoz en pacientes con EFAV; esto con base en la hipótesis de que la base del cráneo y las malformaciones de la cara se asocian con alteraciones funcionales diencefálicas pituitarias que conducen a la pubertad precoz aunado a que este espectro puede presentar malformaciones de SNC (Berio A, Garlaschi, Piazzi A, 2014).

b. Alteraciones faciales

La asimetría facial esta descrita en el 65% de los casos y 20% se ha reportado como evidente o grave (Tasse C y cols, 2005; Keogh IJ y cols, 2007). Esta se observa por la anomalía del pabellón auricular y las anomalías adyacentes de las estructuras esqueléticas. La asimetría puede no ser aparente en neonato o lactante pero suele hacerse evidente con el paso de los años, por lo general a partir de los cuatro años (Gorlin RJ y cols, 1963). Los tejidos suaves suprayacentes pueden enmascarar la asimetría de estructuras óseas. Dentro de los soportes estructurales que se han descrito alterados son la hipoplasia mandibular (hipoplasia de la rama y el cóndilo), temporal y malar, aún se debate si hay una hipoplasia de los músculos masticatorios (Gorlin RJ y cols, 1963, D'Antonia II, Rice RD, Fink SC, 1998; Suzanne B. Cassidy M.D, Judith E. Allanson M.D. 2010). Algunos pacientes manifiestan falta de neumatización de la región mastoidea. Aproximadamente del 10% al 33% de los pacientes tienen afectación bilateral, (Gorlin RJ, 1963; Keogh IJ, 2007; Beleza.A, Clayton. J, Saraiva. M, 2014); sin embargo el trastorno es más notorio o severo de un lado. Rolink y cols estudiaron a 193 pacientes donde describen que el 60% estaba afectado el lado derecho (Rollnick BR,1987).

En un reporte más reciente, (2017), se refiere que el cuadro clínico es heterogéneo, donde la asimetría facial puede ser subclínica, hasta cuadros severos con microsomía notoria con hipoplasia ósea importante (maxilar, cigomática, mandibular, de la órbita) y afección de tejidos blandos concomitantes; (Brotto D, Manara R, Ghiselli S, 2015; Brotto Davide, 2017), lo anterior puede llevar a alteraciones funcionales en los pacientes como defectos en la masticación o respiración (Manara. R, Schifano.G, Davide Brotto, 2016).

c. Manifestaciones oculares

En una serie de 60 pacientes Stromand y cols en 2007 reportaron la presencia de anomalías oculares en el 72%(Stromland K y cols 2007), éstas incluyen quiste dermoides epibulbar, microftalmos, coloboma del iris, coloboma del párpado superior, ptosis y distriquiiasis entre las más frecuentes. El grupo de Tasse en 2005 reporta al quiste dermoide, microftalmos, coloboma de párpado superior y estrabismo como los más frecuentes en una serie de 52 pacientes. (Tasse C y cols, 2005). En la serie de Barisic y cols en 2014 reportan anomalías en sistema ocular en el 35% y sugieren que debe haber una exploración oftalmológica dirigida en los pacientes con EFAV.

La anomalía que se ha reportado como más específica en esta entidad es el quiste epibulbar (Tasse C y cols, 2005; Stromland K y cols, 2007), la cual se describe como una masa tumoral pequeña de consistencia suave color blanco lechoso o amarilla, que se extiende a ambos lados del limbo y que se ubica inferotempora (Stromland K y cols, 2007). Histológicamente está constituida por estructuras de dermis con anexos cutáneos. Nijhawan N y cols, 2002 hace referencia a las manifestaciones oftalmológicas en el EFAV donde se mencionan al colobomas del parpado como una manifestación poco frecuente (2.3%). Otras

anomalías reportadas y menos comunes son la malformación de Duane, microcórnea, catarata polar y anomalía de Peters (Nijhawan N y cols, 2002; Chaudhuri Z y cols, 2007).

d. Pabellón auricular y sistema auditivo.

Las alteraciones del pabellón auricular va desde microtia grado I con base en la clasificación morfológica de Hunter en donde se conservan todas las estructuras y solo se evidencia por una medida longitudinal menor a 2 desviaciones estándar hasta la anotia total, en general los autores concuerdan que hay una relación directa entre el grado de microtia y las anomalías de las estructuras internas del oído. La afección tiende a ser unilateral, rara vez afecta ambos pabellones, (Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Golschmidh E.,1963) y se ha reportado presencia de apéndices de piel y cartílago periauriculares hasta en el 65% de los casos (Suzanne B. Cassidy M.D, Judith E. Allanson M.D. , 2010); los cuales pueden ser también, uni o bilaterales. Los casos más leves se relacionan con conducto auditivo estrecho y en casos graves atresia completa del mismo. Algunos autores consideran a la microtia aislada una microforma del EFAV, sin embargo otros difieren en que son entidades diferentes pero siempre debe descartarse el mismo ante la presencia de un pabellón pequeño (Tasse C y cols,2005; Keogh IJ y cols, 2007; Cassidy S, Allanson, 2010). La hipoacusia conductiva es muy frecuente en el EFAV (75%), y se han reportado malformaciones de estructuras de oído medio y del oído interno hasta en el 50%, como es displasia o ausencia de los huesecillos de oído medio, nervio facial aberrante, anomalías de nervios de la base de cráneo; sin embargo solo el 15% presentan hipoacusia neurosensorial (Bess FH, Humes LE,1990).

e. Anomalías vertebrales.

Dentro de las malformaciones vertebrales las del segmento cervical han sido las más reportadas (35% de los casos), dentro de estas se encuentran: fusiones vertebrales, platispondilia, cuerpos vertebrales segmentados, hemivértebra, vértebras en mariposa (Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Golschmidh E ; 1963). Otras anomalías esqueléticas han sido observadas como son, espina bífida, escoliosis, anomalía de Klippel Feil y agenesia o costillas supernumerarias (Figueroa AA & Friede H, 1985).

f. Alteraciones asociadas.

Las anomalías asociadas a EFAV son aquellas que, aunque no se incluyen en el nombre, también son frecuentes . El porcentaje varía, pero series grandes como la de Barisic y cols observaron la presencia de afección de otros órganos y sistemas en el 69.4%. En el estudio de Barisic el porcentaje es alto ya que se incluyeron hallazgos de pacientes con diagnóstico de EFAV de forma prenatal, posnatal, mortinatos y óbitos (Barisic y cols,2014). Otros dos reportes de series relativamente grandes son el de Grabb donde se estudiaron 102 pacientes y el de Rollnick con 294 pacientes y una frecuencia de anomalías asociadas del 44 y 31% respectivamente. También se han reportado anomalías de extremidades como pie equino-varo y trastornos del eje radial en el 10% de los casos (Gibson JNA, Sillence DO, Taylor TKF,1996)

TABLA 1. Porcentaje de anomalías asociadas en EFAV descritas en la literatura							
Aparato o sistema		Literatura universal				Población mexicana	
		Barisic, 2014 N = 259	Rollink, 1987 N = 294	Tasse, 2005 N = 53	Taulitaou, 2006 N = 17	Muñoz, 2013 N = 149	Llano, 1999 N = 58
Cráneo-faciales	Microsomía hemifacial	49%	68%	83%	59%	14.7%	79.3%
	Macrocefalia	-	-	-	-	1.3%	-
	Microcefalia	-	-	-	-	-	-
	Hendiduras / LPH	17.4%	-	40%	29%	5.3%	10.3%
	Macrostomía	2.3%	-	-	-	-	5.2%
	Parálisis NC VII	3.5%	-	-	-	9.3%	-
Auditivo	Microtia – anotia	88.8 %	100%	100%	94%	99.7%	100%
	Apéndices	44.4%	-	-	59%	-	-
	Pits	2.3%	-	-	53%	-	-
	Sordera	-	-	-	-	-	74%
Ocular	Quiste dermoide	7.7%	9%	20.7%	12%	-	-
	Coloboma del párpado	3.9%	-	7.5%	12%	0.67%	-
	Microftalmia	5.4%	-	9.4%	35%	1.3%	-
	Alteraciones de la órbita	-	-	-	-	-	-
	Alteraciones del a. lagrimal	-	-	-	-	-	-
Anomalías vertebrales		24.3%	18.7 %	19%	18%	18.4%	22.3%
Defectos de extremidades		11.6%	11%	11.3%	23%	2.67%	5.1%
Cardiovascular		27.8%	5%	15%	18%	1.2%	8.6%
Pulmonar		3%	0.6%	-	-	-	-
Génito- urinario		15.8%	5%	16.9%	23%	8.69%	3.4%
Digestivo		7.7%	2%	-	12%	0.6%	-
Sistema nervioso central		10.4%	13%	15%	29%	8.2%	12%

1.4 Embriología del EFAV

Como ya se ha venido mencionando el espectro EFAV es un trastorno complejo del desarrollo que principalmente afecta estructuras de cabeza y cuello derivadas del primero y segundo arcos branquiales y la primera bolsa faríngea intermedia y hendidura branquial, actualmente es aceptado que diversas anomalías asociadas son partes de la misma entidad y que el espectro varía de un fenotipo leve a uno grave. Las causas del EFAV son desconocidas pero se refieren en la literatura como complejas y heterogéneas. Se han propuesto factores genéticos y ambientales. En pacientes se han identificado anomalías tanto cromosómicas como génicas (Barisic I y cols, 2014).

a. Embriología craneofacial humana (desarrollo de los arcos braquiales)

La neurulación

El tubo neural está formado por la fusión de los pliegues neuronales. Este proceso es complejo e incluye una proliferación celular de neuroblastos o células de la matriz, desarrollo del neuroepitelio y del ectodermo superficial. Lo anterior,

conlleva a la formación de una estructura neural en la línea media (la cual tiene forma de bisagra) secundaria a la constricción apical de las células neuroepiteliales y expansión del mesodermo y matrices extracelulares. Al empezar la tercera semana aparece la placa neural, seguida de elevación de los pliegues neuronales. Estos pliegues se van fusionando con la consecuente formación de dos neuroporos (anterior y posterior), conforme pasa esta fusión descrita en forma de cierre de cremallera unas prolongaciones celulares, conocidas como crestas neurales, quedan al descubierto (Langman J, 1963; Cohen MM Jr, 2005).

La facies del embrión.

Las células de la cresta neural juegan un papel importante en la morfogénesis facial. Justo antes de que los pliegues neurales se fusionen para formar el tubo neural, las células neuroectodérmicas adyacentes a la placa neural migran hacia la región facial, donde forman el tejido óseo y conectivo de la cara (cartílago, tejido fibroso y dentina), con lo anterior podemos decir que el mesénquima facial es de origen neuroectodérmico (crestas neurales) (Cohen MM Jr, 2005). En la tabla 2 se resumen los componentes derivados de las líneas blastodérmicas.

Al final de la cuarta semana, aparecen los procesos o prominencias maxilares laterales y uno caudal denominado proceso mandibular. Estos se localizan alrededor del estomodeo el cual es la futura cavidad oral del feto. Superiormente se forma un proceso frontal el cual da lugar a las placodas nasales, a la quinta semana dos prominencias surgen (una medial y una lateral) las cuales crecerán y se fusionarán para formar las fosas nasales. En la semana seis los procesos nasales, maxilares y mandibulares crecen y se observan diferenciados y separados por surcos profundos en el embrión en desarrollo (Imagen 1)(Cohen MM Jr, 2005).

Durante la sexta y séptima semana estos procesos deben fusionarse entre sí. El surco que separa los procesos nasales laterales y maxilares da origen al canal nasolagrimal y las alas nasales. La fusión de los procesos nasales mediales y maxilares lleva a la formación del paladar primario o segmento intermaxilar (filtrum, arco dental que contiene los dientes incisivos superiores). El paladar secundario o definitivo se forma de prominencias que proliferan de los procesos maxilares y crecen en la línea media de forma horizontal para mediados de la séptima semana (prominencias palatinas). La fusión de los mismos culmina a principios de la semana 10. El paladar blando y la úvula son estructuras secundarias a la proliferación celular de la fusión de estas prominencias palatinas (Langman J, 1963; Jiang X y cols, 2002;Cohen MM Jr, 2005).

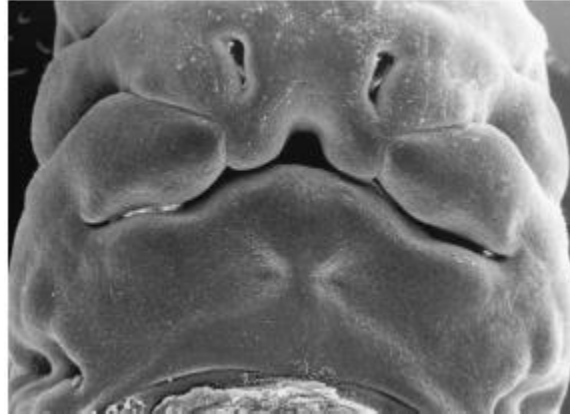


Imagen 1. Cara embrionaria a las 6ta semana de desarrollo que muestra la formación e interacción de los procesos nasales, maxilares y mandibular. (Cohen 2005)

TABLA 2. Lista de componentes cráneo-faciales y su origen con base en las capas blastodérmicas (Cohen 2005)	
Ectodermo de las crestas neurales	Mesodermo facial
<ul style="list-style-type: none"> • Tejido conjuntivo facial • Huesos de la cara • Suturas de la cara • Hueso frontal • Sutura metópica y sagital • Capsula nasal • Escama del hueso temporal 	<ul style="list-style-type: none"> • Músculos de la cara • Endotelio de vasos sanguíneos • Condro-cráneo • Huesos parietales • Sutura coronal y lambdoidea • Hueso temporal (excepto la escama) • Hueso occipital (junto a los somites)

Arcos faríngeos o branquiales

Los arcos branquiales inician su formación a finales de la cuarta semana. El mesénquima de la faringe embrionaria se separa por surcos profundos los cuales son estos arcos faríngeos, el tejido que crece externamente a estas hendiduras a los largo de las paredes laterales forma las bolsas faríngeas (Imagen 2). Los procesos maxilares y mandibulares proliferan hacia el primer arco donde sus células forman parte de las estructuras que da origen. Los nervios, huesos, músculos y cartílagos originados de cada arco branquial se resumen en la tabla 3 (Cohen MM Jr, 2005).

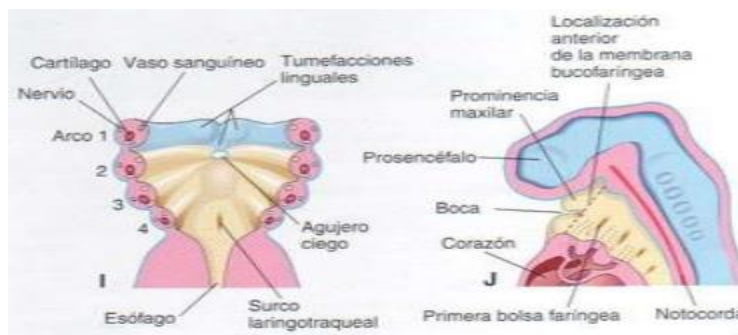


Imagen 2. Vista anterior (corte) y vista lateral de embrión de 7 semanas, donde se muestran los arcos faríngeos y sus componentes. Color azul (ectodermo), color amarillo (endodermo), color rosa (mesodermo). (Langman 2005)

Los pabellones auriculares se desarrollan del mesodermo, tres proliferaciones al lado de cada hendidura faríngea. Conforme va creciendo la cabeza estas estructuras ascienden y se fusionan dando origen al pabellón final en morfología y topografía. El segundo arco faríngeo crece hacia abajo entre el tercero y el cuarto, lo que deja un espacio que se convierte en el seno cervical (Langman J., 1963; Cohen MM Jr, 2005).

TABLA 3. Estructuras derivadas de los arcos faríngeos (Cohen 2005)

Arco faríngeo	Nervios	Músculos derivados	Esqueleto, cartílagos y ligamentos derivados	Porción endodérmica
Primero (mandibular)	Trigémino (V)	Masticación (temporal, masetero, pterigoideos), miloideo, vientre anterior del digástrico, tensor del paladar y del tímpano.	Cartílago de Meckel, ligamento esfenomandibular, martillo, yunque	Trompa de Eustaquio.
Segundo (hioideo)	Facial (VII)	Expresión facial (bucinator, auricular, frontal, orbicular), vientre posterior del digástrico, estiloideo, estapedio.	Procesos estiloides, estapedio, ligamento estiloideo, asta menor del hioides, parte superior del cuerpo del hoides.	Tonsilas palatinas.
Tercero	Glosofaríngeo (IX)	Estilofaríngeo	Asta mayor del hioides, parte inferior del cuerpo del hioides.	Timo, glándulas paratiroides inferiores.
Cuarto y sexto	Rama superior laríngea y recurrente del vago (X)	Elevador del velo del paladar, constrictores de la faringe.	Cartílagos laríngeos.	Glándulas paratiroides superiores,

Embriología de la topografía (“simetría”) facial.

Durante la tercera semana embrionaria, la formación de las tres capas germinales embrionarias ocurre a través de un proceso denominado gastrulación. La gastrulación se inicia por la formación de una línea primitiva a lo largo del eje central del epiblasto a través de la cual ocurre una invaginación celular lo que lleva a la formación del endodermo y mesodermo. En el extremo cefálico de esta línea primitiva, se forma una nodulación que es un cúmulo de proliferación celular. Las células migran al extremo cefálico del embrión alrededor de esta proliferación y da por resultado a la **notocorda**. El cual es de vital importancia ya que es el eje de señalización para la diferenciación simétrica de todas las estructuras del embrión a lo largo de su eje longitudinal (Cohen MM Jr, 2005; Romain Nicot y cols, 2014).

El ectodermo que recubre la notocorda es inducido a diferenciarse en la placa neural que inicia el proceso de neurulación, que lleva a la fusión de los pliegues neurales y la génesis del tubo neural. En el área donde se fusionan los pliegues neuronales, las células se separan del neuroectodermo y realizan una migración hacia el mesénquima de los arcos branquiales. Es importante recalcar que todo este proceso, desde la gastrulación temprana y la neurulación, lleva una inducción y coordinación simétrica a lo largo de los ejes cefálico- caudal, dorso- ventral y medial- lateral. En procesos más tardíos esta simetría debe violarse para permitir el desarrollo de estructuras que son claramente asimétricas en el embrión tardío o

el feto. La ruptura de la simetría puede ocurrir a través de varios cambios intracelulares en diferentes especies, pero en mamíferos se ha observado que la dineína juega un papel importante a través de su expresión en la notocorda. La expresión de la misma, induce un flujo lateral de las vesículas morfogénicas al lado del neuro eje que la expresa. Esto introduce un flujo lateral de vesículas morfogénicas a la izquierda lado del pliegue neuronal. Además se ponen en marcha una serie de factores nodales en el mesodermo el cual rompe la simetría del desarrollo (Romain Nicot, y cols, 2014).

b) Genes involucrados en el desarrollo craneofacial.

Hay tres etapas en el desarrollo embrionario que rompen y regulan el desarrollo asimétrico fisiológico: 1) Una ruptura en el flujo simétrico de cilios sobre el nodo primitivo, 2) la expresión génica inducida por factores de transcripción nodales sobre el mesodermo y 3) cambios en la expresión génica, a través de variedades en el gradiente de señalización específica de órganos y tejidos. Esta tercera etapa de organogénesis es establecida por el efector nodal del gen *Pitx2* (en modelo murino). Esta asimetría es rítmica y altamente conservada para el posicionamiento del sitio correcto de órganos, las rotaciones del intestino y de las cavidades corporales y otras derivaciones laterales del mesodermo (Romain Nicot, y cols, 2014).

Las células de la cresta neural migran y se sitúan entre el tejido de los arcos faríngeos, la migración celular de estos componentes y de las demás líneas (endodermo, mesodermo y ectodermo), está controlada por genes como *Otx2* y *Gbx2*. Estos genes además establecen el límite entre las estructuras craneales y las faciales y junto a la expresión de *Fgf8* permiten el desarrollo de los arcos faríngeos. *Bmp4* causa la muerte celular de la cresta neurales justo para que se liberen y comiencen su migración (Grammatopoulos GA y cols, 2000; Cohen M, 2000).

Para que exista la diferenciación de las células de las crestas neurales en la región dorsal del tubo neural es necesaria la expresión de Wnt. *ErbB4* que se expresa en ectodermo es importante en la migración celular. El rombencéfalo en desarrollo sufre una diferenciación diferencial en su topografía, donde las células migran de forma específica a la tercera, cuarta y sexta bolsa faríngea, esta migración así como la apoptosis celular se origina por la expresión de genes como *Bmp4* y *Sema3A* y la inhibición de *Msx2* (Grammatopoulos GA y cols, 2000; Pasqualetti y cols, 2000; Cohen M, 2000).

La disposición de las capas blastodérmicas es importante en la arquitectura de los arcos branquiales, por ejemplo, en las bolsas faríngeas el endodermo sobresale y entra en contacto con el ectodermo, estos puntos de contacto o margen se limita gracias a la expresión de *Bmp7*, *Fgf8*, *Pax1* y *Shh*. La señalización para la diferenciación de los tejidos maduros se basa en esta arquitectura embrionaria tisular. En la tabla 4 se resumen los genes más conocidos y que participan en la señalización de la embriogénesis facial (Cohen M, 2000).

TABLA 4. Principales genes involucrados en la morfogénesis facial (Hall y Miyake 2000)		
Gen / producto génico	Función	Tipo de acción
Factores de crecimiento		
BMP2	Regula genes <i>Hox</i> en respuesta de <i>Shh</i>	Crecimiento
FGF2	Regula <i>Msx1</i> y <i>Msx2</i>	Diferenciación
TFGβ	Regula N-CAM	Iniciación, proliferación, crecimiento
	Regula fibronectina	Iniciación
Superficie celular, adhesión celular y moléculas de matriz extracelular		
Fibronectina	Glicoproteína extracelular que regula N-CAM	Iniciación, proliferación
N-cadherina	Molécula de adhesión celular	Adhesión
N-CAM	Molécula de adhesión celular	Iniciación, adhesión.
Noggin	Proteína de unión e inactivación de Bmp2, Bmp4 Bmp7	Para el crecimiento
Syndecan	Receptor y ligando de tenascina que une a fibronectina	Establece límites.
Tenascin	Glicoproteína extracelular que se une a Syndecan	Para el crecimiento y establece límites.
Genes Hox		
Hoxa 2	Baja expresión de Runx2	Previene diferenciación
Hoxa 13	Altera adhesión celular	Adhesión
Hoxa 11	Regulada por Bmp	Proliferación y crecimiento
Hoxa 11-13	Activa transcripción.	Diferenciación
Factores de transcripción		
Runx2	Regula BMP7 y vitamina D3	Diferenciación de condroblastos
CFKH1	Interactúa con TGFβ y regula smad y factores de transcripción	Iniciación y proliferación
MFH1	Factor de transcripción mesenquimal.	Proliferación
Pax1, Pax9	Factor de transcripción intranuclear.	Crecimiento
Prx1, Prx2	Regula a la alta N-CAM	Iniciación
Scleraxis	Proteína básica de hélix-loop-helix	Proliferación
Sox9	Regula colágena 2	Proliferación

El gen *Pitx2* y su participación en la embriogénesis de la topografía facial.

Pitx2 es especialmente importante para el desarrollo de las primeras estructuras que derivan de los arcos branquiales. Este gen se expresa en mesodermo lateral, cefálico y de los arcos branquiales, en especial en el primero. Su expresión comienza desde la etapa de gastrulación. *Pitx2* es necesario para establecer la especificidad del mesodermo y la inducción del ectodermo para la formación de células diferenciadas. En estudios con modelos murinos, donde hay ausencia de su expresión se ha observado la ausencia de génesis de músculos de la masticación. También se ha reportado la ausencia de estructuras óseas pero limitadas a las que derivan del primer arco faríngeo. Lo anterior sugiere que *PITX2* es indispensable para el desarrollo mandibular. Después de completar la organogénesis, *Pitx2* continúa su expresión en la mayoría de los músculos de la cabeza y del tronco, donde se ha encontrado su transcrito incluso hasta en la vida adulta. También se ha documentado que este gen participa en la morfogénesis tardía de los músculos extraoculares y del corazón.

Los niveles de expresión génica se han encontrado alterados en pacientes con clara asimetría facial, a graves de la medición de mRNA de *PITX2*, lo que sugiere su gran participación en la génesis de la microsomía hemifacial. De igual manera se ha estudiado la expresión de genes que participan en la vía nodal en casos con diagnóstico de asimetría facial y en grupos control, en dicho reporte se ha

documentado una expresión más elevada de genes de la familia *NOMO*, *LEFTY* y *ACTR* en comparación con los niveles de mRNA en población sana (Romain Nicot y cols, 2014).

1.5 Etiología del EFAV

1.5.1 Genes candidatos

El EFAV de manera tradicional se considera que ocurre generalmente de forma esporádica. (Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Golschmidh E, 1963; Moore Keith, 2013; Beleza. A y cols, 2014). Sin embargo hay numerosos reportes con agregación familiar lo que apoya patrones de herencia autosómico dominante, recesivo y multifactorial. Además otros estudios genéticos han descrito presencia de variantes génicas benignas, desbalances cromosómicos y desequilibrios genómicos lo que apoya el componente hereditario en esta enfermedad (Beleza. A y cols, 2014). También se han sugerido factores ambientales que participan en el desarrollo del EFAV como la diabetes materna, teratógenos con actividad de vasoespasmo, tabaquismo y una mayor frecuencia de EFAV en embarazos gemelares, lo que apoya más a que la forma de herencia de esta entidad sea de tipo compleja o multifactorial (Cassidy S. Allanson E, 2010; Beleza. A y cols, 2014)

A pesar de los avances en los estudios genómicos (exomas, GWAS, NSG), la etiología del EFAV es aún incierta y la proposición de genes candidatos y de factores ambientales se basa en los genes que participan en el desarrollo de los arcos branquiales y en los reportes de caso donde se han encontrado desbalances genómicos. Se ha postulado que disturbios en la diferenciación, señalización, migración, supervivencia y proliferación celular de los tejidos de estas áreas embrionarias son el mecanismo posible para el desarrollo del EFAV (Cohen MM Jr, 2005; Beleza. A y cols, 2014). El fenotipo y gravedad de los pacientes puede depender de la expresión e interacción de múltiples factores genéticos durante el desarrollo facial, además se sabe que la microtia, puede surgir como consecuencia de disturbios en la biología celular de las crestas neurales o asociarse a disruptores vasculares. Además otros genes han sido propuestos debido a la presencia de microtia en padecimientos monogénicos como es el caso del gen *TOCOF1-3* en el síndrome de Treacher Collins o *EYA1* y *SIX1/5* en el síndrome Branquio-oto-renal (Cohen MM Jr, 2005; Beleza. A y cols, 2014) Recientemente; *MYT1*, que codifica para el factor de transcripción de mielina 1, se informó como el primer gen implicado en EFAV, dentro de la vía del ácido retinoico (RA) (Berenguer y cols, 2017). En la tabla 5 se describen algunos de los genes candidatos.

TABLA 5. Genes candidatos		
Gen	Función	Autor
MYT 1	Factor de transcripción de mielina factor 1	Berenguer et al, 2017
FOXP1	Factor de transcripción	Beleza et al, 2015
FAAH2	Amida hidrolasa de ácido graso	Beleza et al, 2015
DIP2C	Proteína homóloga 2 disco 1	Beleza et al, 2015
SIX1/4	Familia Homeobox, factores de transcripción	Kutejora et al, 2008; Leclef y cols, 2003
HOXA1	Factor de transcripción	Tischfield et al, 2005
HOXA2	Factor de transcripción	Alasti et al, 2008
TBX1	Factor de transcripción	Luquetti,2011
SALL1	Factor de transcripción	Luquetti,2011
PMX1	Coactivador de transcripción	Luquetti,2011
TCOF1	Desarrollo craneofacial	Luquetti,2011

1.5.2 Modelo multifactorial del EFAV

Aun cuando la mayoría de los EFAV son esporádicos se ha demostrado la presencia de agregación familiar mediante estudios de grandes familias, como el grupo de Kaye y cols en 1992 quienes reportaron 311 casos al estudiar solo 74 familias, lo que sugería un modelo complejo de herencia o autosómico dominante con penetrancia reducida ⁽³⁰⁾(Kaye CI y cols, 1992). Sin embargo solo se describe en la literatura que el 2% de los casos de EFAV presentan agregación familiar ^(4, 31), (Tasse C y cols, 2007; Beleza. A y cols , 2014) aunque nuevos autores proponen que esta subdiagnosticado al no abordar de forma tradicional a los familiares y este porcentaje pudiera ser más alto, como en los casos publicados por Rooryck y cols quienes en 86 pacientes encontraron una afección familiar del 12% ⁽³²⁾ (Rollnick y cols, 1983; Rooryck C y cols 2010). quienes al estudiar 97 casos encontraron 44 casos familiares ⁽³³⁾ (Rollnick y cols, 1983); Muñoz y Arenas, 2013 estudiaron 149 pacientes encontrando 37 casos familiares, que representan el 24.83% del total de la muestra (Muñoz y Arenas, 2013).

1.5.3 Identificación de anomalías cromosómicas en EFAV

La evidencia adicional de una base genética es la identificación de desbalances cromosómicos en pacientes con datos clínicos de EFAV. Algunas de estas han sido recurrentes como es la deleción de 5p15, específicamente en la región 5p15.33-pter, deleciones en la región 12p13.33, que implica la pérdida del gen *WNT5B* se ha reportado también en varios casos de EFAV. Las anomalías cromosómicas reportadas por citogenética convencional se resumen en la tabla 6.

Otras regiones reportadas por microarreglos en familias o casos con EFAV que han sugerido la presencia de genes candidatos son 14q23.1, 22q11.1-q11.21, 14q32, y 14q31.1q31.3 (Beleza. A y cols, 2014).

Aun cuando la herencia mendeliana puede apoyar los casos con agregación familiar, la herencia poligénica o multifactorial no se descarta. Los mecanismos epigenéticos pudieran ser una de las formas de explicar cómo los genes y el medio ambiente interactúan en la génesis del EFAV. Esto se ha apoyado en estudios que demuestran que hay una mayor frecuencia de EFAV en embarazos gemelares y aquellos en los que hay participación de técnicas de reproducción asistida asociándolo a que ambas condiciones son factores que propician modificaciones epigenéticas (Haberland M y cols, 2009; Beleza. A y cols, 2014). Otro dato que sustenta el componente epigenético es la demostración de la alteración de acetilación de histonas en el gen *BAPX1* en cinco pacientes con EFAV (Fischer S y cols, 2006)

Con base en lo anteriormente mencionado, se puede decir que la etiología del EFAV es compleja y que ésta muestra heterogeneidad genética basada en componentes monogénicos, ambientales y epigenéticos, y por seguimiento de familias con casos de esta enfermedad se ha estimado un riesgo de recurrencia del 2-3% para familiares de primer grado en el asesoramiento genético. (Rollnick BR, Kaye CI, 1983; Rollnick BR y cols, 1987; Beleza A. y cols, 2014).

TABLA 6. Anomalías cromosómicas reportadas en pacientes con cuadro clínico de EFAV	
Alteración cromosómica	Autor
Deleción en 1p22.2-p31.1	Calier y cols, 2008.
Deleción en 5q13.2	Huang y cols 2010.
Deleción en 5p15 (5p15.33-pter)	Huang y cols 2010.
Duplicación en 10p14-p15	Dabir y cols, 2006.
Deleción en 12p13.33	Abdelmoity y cols, 2011.
Duplicación en 14q23.1	Ballesta-Martínez y cols, 2013.
Deleción en 14q31.1q31.3	Ou Z y cols, 2008.
Deleción en 15q24.1	Gimelli S y cols, 2013.
Trisomía 18	Verlos y cols, 1991.
Deleción 22qter	Herman GE y cols, 1988.
Deleción 22q11.2	Xu J, y cols, 1986.
Trisomía 22	Kobrynski L, y cols 1993.
Duplicación 22q11.1-q11.21	Quintero-Rivera y cols, 1985.
Trisomía parcial 22 de la región 22q11	Balci S y cols, 2006.
Aneuploidías del cromosoma X	Rao VA y cols 2005.
Translocación t(9;18)(p23;q12.2)	Rooryck C y cols 2010.
Inversión inv9(p11;q13)	Stanojević M y cols, 2000.
Inversión inv14(p11.2;q22.3)	Northup JK y cols, 2010.
Mosaicismo de la trisomía 7	Hodes ME y cols, 1981.
Mosaicismo de la trisomía 9	De Ravel TJ y cols, 2001.
Mosaicismo de la trisomía 22	De Ravel TJ y cols, 2001.

1.6 Abordaje clínico y diagnóstico de pacientes con EFAV

1.6.1 Diagnóstico de EFAV

El diagnóstico del EFAV es clínico. (Suzanne B. Cassidy M.D, Judith E. Allanson M.D, 2010; Barisic I. y cols, 2014; Beleza A. y cols, 2014). La manifestación eje es la microtia con o sin atresia. De igual manera se debe mencionar que no existe un consenso internacional ni criterios clínicos establecidos lo cual dificulta en muchos pacientes el diagnóstico y asesoramiento genético. Por seguimiento de familias que han presentado casos de EFAV se ha establecido en la literatura un riesgo general de recurrencia del 2 al 3 %. Sin embargo, llama la atención aquellos casos en los que se ha presentado genealogías que sugieren una herencia autosómica dominante o recesiva. (Beleza A. y cols, 2014)

1.6.2 Valoración clínica de los pacientes con EFAV

Como su mismo nombre lo indica “espectro”, el término hace alusión dentro de la genética y la dismorfología a aquellas entidades en donde el fenotipo clínico es muy variable y abarca desde manifestaciones graves que ponen en riesgo la vida o la función hasta aquellas muy leves que pueden pasar inadvertidas (Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB, 1991). Aun cuando no hay criterios clínicos establecidos algunos autores han establecido la presencia de hoyuelos periauriculares unilaterales para hacer el diagnóstico, al establecer esta manifestación como una forma de expresión mínima de la enfermedad. Por lo general, el diagnóstico se basa en la combinación de malformaciones craneofaciales, sin embargo algunas manifestaciones como la asimetría facial puede ser poco notoria en los primeros años de la infancia y hacerse más evidente con el paso de los años (Keogh IJ y cols, 2007).

1.6.3 Abordaje de las anomalías craneofaciales

Asimetría facial

La asimetría facial se ha descrito en EFAV y ha sido reconocida como parte del espectro desde 1964 por Gorlin y cols y su frecuencia global oscila del 65 hasta el 85% de los pacientes, de ahí la importancia de su valoración. (Manara R. Schifano G. Brotto D., 2016; Brotto Davide, 2017; Brotto D, Manara R, Ghiselli S, 2017). Las anomalías craneofaciales incluyen la hipoplasia de estructuras óseas que engloba al hueso mandibular, los cigomáticos y maxilares, además se asocia a afección de tejidos blandos que clínicamente tienen importancia en la funcionalidad de los pacientes ya que afecta el proceso de la respiración, la deglución y la capacidad de fonación. Desde el punto de vista estomatológico, la anquilosis de articulaciones temporo-mandibulares y la mala-oclusión puede alterar a la masticación (Brotto D, Manara R, Ghiselli S, 2017; Brotto Davide, 2017). La detección de estas anomalías y el grado de afección permite su correcta intervención médica o quirúrgica, lo que puede llevar a la restauración de la simetría facial y de la función masticatoria. La terapéutica empleada en especial la quirúrgica va enfocada a cada paciente en particular y siempre debe ir acompañada de su valoración radiológica donde se documente el diagnóstico y las estructuras involucradas (Manara R. Schifano G. Brotto D., 2016).

Bases anatómicas de la región facial.

Cara ósea

La región facial o también llamada “cara”, es un conglomerado óseo, situado en la parte inferior y anterior de la cabeza. Contiene en sus cavidades la mayoría de los órganos de los sentidos. La cara ósea está formada por 14 huesos, doce de estos son por seis huesos pares y otros dos son impares y se localizan en la línea media (tabla 7) (Drake, Richard L, 2012)

TABLA 7. Resumen de los huesos de la cara

Hueso	Características	Relaciones anatómicas
Maxilares (superiores)	<p>Es un par de huesos cortos e irregulares. Aplanado de adentro afuera.</p> <p>Presenta dos caras interna y externa. Cuatro bordes y cuatro ángulos.</p> <p>En su borde inferior da inserción a los dientes de la arcada superior.</p>	<p>Se articula con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El maxilar del lado opuesto en la línea media. • Con el frontal y el etmoides y los huesos propios de la nariz por arriba. • Los palatinos y el vómer hacia el medio y por detrás. <p>Contribuyen en la formación de la órbita ocular y de las fosas nasales.</p>
Palatinos	<p>Son un par de huesos cortos e irregulares.</p> <p>Ocupan uno en el lado derecho y otro en el izquierdo.</p> <p>Presentan para su estudio dos láminas, una horizontal y otra vertical.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se localizan por detrás del maxilar con quien se articula hacia delante. • Se articula con el palatino del lado opuesto. • Por detrás se articula con el esfenoides. • Por arriba con el vómer y conchas nasales inferiores. <p>Contribuye a la formación de las fosas nasales.</p>
Cigomáticos,	Hueso par, corto e irregular situado en la	Se articulan:

huesos malares o pómulos.	<p>parte más externa de la cara.</p> <p>Aplanado de fuera adentro y de forma cuadrilátera.</p> <p>Presenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos caras externa e interna. • Cuatro bordes. • Cuatro ángulos. <p>Se encuentran en la cara inferior y lateral al frontal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Por arriba con el frontal. • Por debajo con los maxilares Superiores. • Por los lados con los temporales. <p>Contribuyen a la formación de la órbita ocular.</p>
Huesos propios de la nariz o nasales	<p>Hueso par colocado a cada lado de la línea media.</p> <p>Es una lámina cuadrilátera con dos caras y cuatro bordes.</p>	<p>Se articulan con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por arriba con el frontal. • Por debajo con el maxilar Superior. • Con el homónimo del lado opuesto en la línea media y con el etmoides. <p>Contribuyen con la formación de las fosas nasales.</p>
Cornetes o conchas nasales inferiores	<p>Hueso par, situado en la parte inferior de las fosas nasales.</p> <p>Se encuentra en la parte inferior de las fosas nasales, la cual contribuyen a formar.</p> <p>Presentan para su estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos caras internas interna y externa. • Dos bordes. • Dos extremidades. 	<p>Se articulan con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El etmoides y el maxilar superior por arriba. • Con el palatino por detrás. • Con los lagrimales por delante.
Unguis o huesos nasales	<p>Son un par de huesos, que se hayan situados en la parte anterior de la cara interna de la fosa orbitaria.</p> <p>De forma cuadrilátera irregular con dos caras y cuatro bordes.</p>	<p>También contribuyen a formar las fosas nasales.</p> <p>Constituye una pequeña lámina ósea.</p>
Vómer	<p>Es un hueso único o impar. De forma laminar, muy delgado.</p> <p>Se encuentra en la línea media de la cara.</p> <p>Constituye la parte posterior del tabique nasal.</p> <p>Presenta para su estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos caras. • Dos bordes. 	<p>Se articula con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El etmoides y el esfenoides por arriba. • Los maxilares superiores y los palatinos por debajo. <p>Forma parte del tabique Nasal.</p>

En la tabla 7 se resumen los huesos pertenecientes a la cara, sus características principales y relaciones anatómicas, en la imagen 3 se ilustra su localización. El hueso mandibular se expone con detalle más adelante.

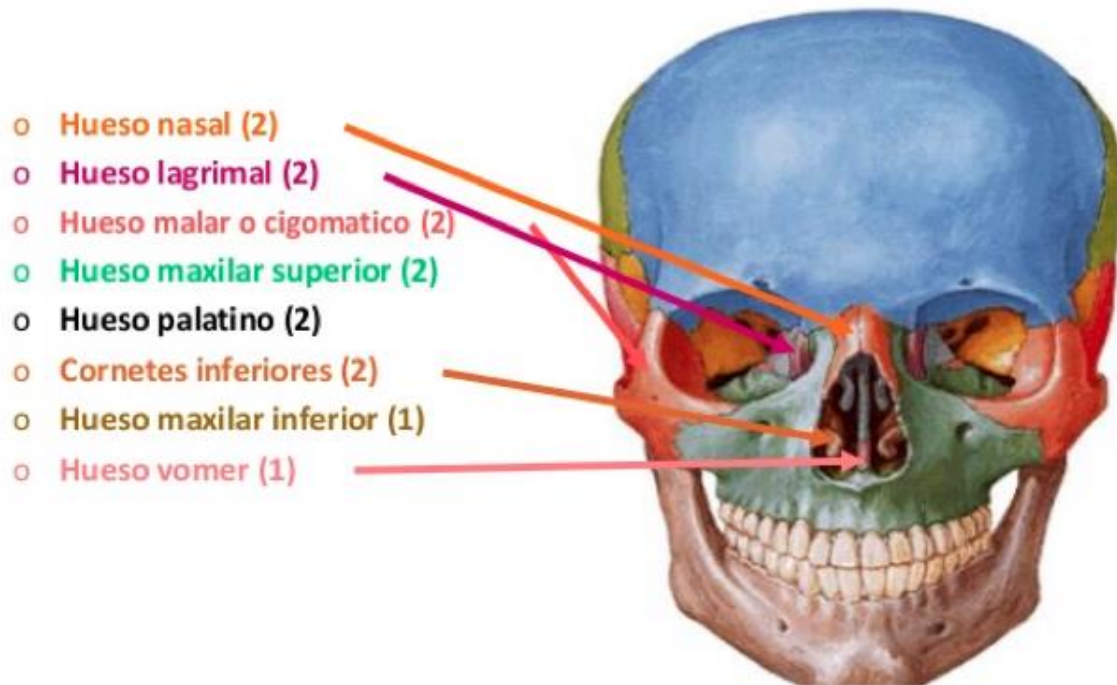


Imagen 3. Cara ósea, se representa el nombre y localización de los huesos que la constituyen. Imagen adaptada del Atlas de Anatomía Humana F. H. Netter. 5° edición, ed. Masson, 2011.

Hueso mandibular

La mandíbula, es un hueso impar, plano, central y simétrico, en forma de herradura, situado en la parte anterior, posterior e inferior de la cara. Presenta para su estudio una parte media o cuerpo y dos extremos laterales o ramas, situadas a ambos lados del cuerpo. Es el hueso más denso y prominente de la cara (Latarjet M. Ruiz L, 2010; Drake R, 2015).

Cuerpo mandibular.

Tiene forma de herradura cuya concavidad está dirigida hacia atrás. Presenta en su topografía dos caras (anterior y posterior) y dos bordes (superior e inferior):

- **Cara anterior:** la cual es visible solo desde su cara anterior, tiene la sínfisis mentoniana, que es un vestigio de la unión ósea. A lo largo de esta línea hay varias crestas de osificación que forman una eminencia mentoniana. Desde esta eminencia se desprende una línea saliente denominada línea oblicua externa, la cual cruza diagonalmente la cara anterior del hueso y va a terminar al borde anterior de la rama. En esta línea se insertan los músculos depresor del ángulo de la boca, depresor del labio inferior y algunas veces el platisma. A la altura del ápice del segundo premolar se encuentra el orificio mentoniano, el cual es atravesado por el paquete vasculo-nervioso mentoniano.
- **Cara posterior:** posee unas rugosidades denominadas procesos geni o genu (espina mental), de estas hay dos superiores y dos inferiores, en las superiores se inserta el músculo geniogloso, en las inferiores esta la inserción del músculo geniohioideo. Al igual que en la cara externa, tiene

una línea que atraviesa la cara interna del cuerpo diagonalmente en busca del borde anterior de la rama llamada línea oblicua interna o milohioidea donde se inserta en músculo del mismo nombre. Por arriba de la línea oblicua interna y a cada lado de los procesos geni está la fosita sublingual que aloja la glándula salival de ese mismo nombre. Por debajo de la línea milohioidea a nivel de los molares se encuentra otra depresión más marcada llamada fosita submaxilar donde se encuentra la glándula submaxilar.

- **Borde superior o alveolar:** aquí es donde se encuentran los alvéolos dentarios en los cuales articulan las raíces de las piezas dentarias.
- **Borde inferior: a los lados de la línea media** tiene dos depresiones para la inserción de los vientres anteriores del músculo digástrico, las fosas digástricas.

Rama mandibular

Son dos en cada región externa del cuerpo, las cuales parten en sí de las extremidades posteriores del cuerpo hacia la zona superior, formando un ángulo de unos 15°, llamado ángulo mandibular o punto anatómico “gonion”. En la parte superior tienen dos estructuras óseas: el proceso coronoideo lugar en el que se inserta el músculo temporal y el cóndilo mandibular que forma la articulación temporo-mandibular (articulación con la fosa mandibular del hueso temporal). Sus componentes son los siguientes (Latarjet M. Ruiz L., 2010):

- **Cara externa:** tiene numerosas rugosidades, en su parte inferior se inserta el músculo masetero.
- **Cara interna:** posee en su región media el agujero mandibular u orificio de entrada al conducto dentario inferior, por donde ingresa al hueso el paquete vasculo-nervioso dentario inferior. Delante de este agujero se encuentra la laminilla triangular llamada espina donde se inserta el ligamento esfenomandibular. En su parte inferior y posterior hay un canal muy marcado, el canal milohioideo por donde pasan los nervios y vasos milohioideos. En su parte inferior tiene rugosidades donde se inserta el músculo pterigoideo medial.
- **Borde anterior:** es oblicuo formando un canal delgado con dos bordes que se continúan con las líneas oblicuas externa e interna del cuerpo de la mandíbula.
- **Borde posterior o parotideo:** lo han descrito en forma de S, es redondeado y liso. Tiene relación anatómica con la glándula parótida.
- **Borde inferior:** es la continuación del borde posterior y forma el ángulo de la mandíbula.
- **Borde superior:** tiene dos 2 eminencias, el proceso coronoideo donde se inserta el músculo temporal y una posterior llamada cóndilo mandibular. Ambos están separados por la escotadura o incisura mandibular por donde pasan los nervios maseteros.

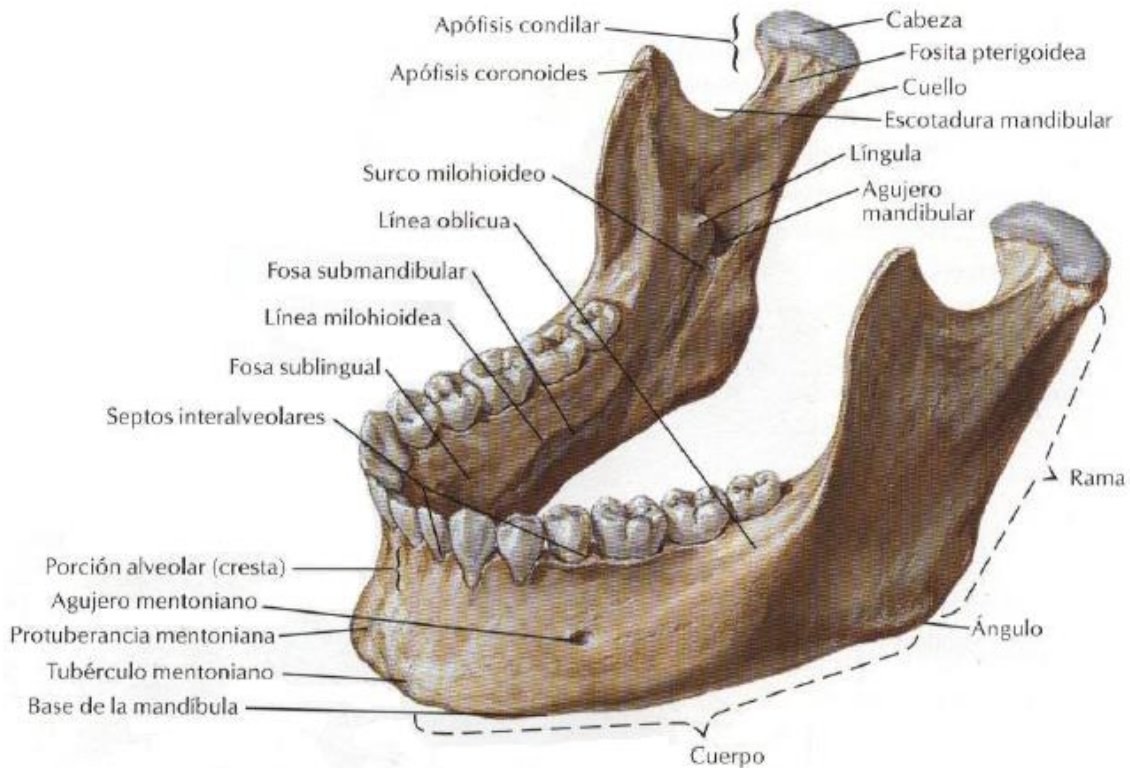


Imagen 4. Mandíbula de un adulto, visión antero-lateral superior. Imagen tomada del libro de Anatomía Humana, Latarjet M ⁽⁵²⁾.

Evaluación clínica de la asimetría facial

En ausencia de estudios de imagen, el grado de hipoplasia y asimetría facial debe examinarse de manera clínica; como se mencionó previamente el espectro clínico es muy variable y con la inspección clínica ésta puede pasar inadvertida en especial en los primeros años de la vida (Keogh IJ y cols, 2007).

Un procedimiento común dentro de la estomatología para establecer la línea media facial es tomar un trozo de seda dental y conectar los puntos anatómicos de la glabella o nasion, subnasal y pogonion. Sin embargo, esta es una técnica operador dependiente y que se basa en la percepción del clínico y la experiencia lo que puede llevar a positivos o negativos falsos. Otros puntos de referencia faciales que pueden servir de guía para establecer la línea media son el centro del filtro labial y la "V" en el borde del bermellón. Otras guías es buscar el punto medio entre la distancia formada por los caninos o primeros premolares y las comisuras de la boca. Si la línea media está bien posicionada, se puede observar la misma cantidad de dientes expuestos sobre cada lado (Sora C.& Jaramillo P., 2005).

Evaluación radiológica

No hay un consenso internacional de cómo deben valorarse estas asimetrías y en general los estudios de imagen no han sido estandarizados como pruebas de oro diagnósticas en las asimetrías faciales, sin embargo en algunas especialidades médicas como la odontología o estomatología pueden auxiliarse de estudios de

imagen para hacer evidentes las formas leves de asimetría. Dentro de los estudios de imagen que se han descrito en la literatura, se menciona a continuación:

Radiografía cefálica lateral.

Puede proveer información útil para las asimetrías verticales debido a que permite comparar algunas estructuras al superponerlas, como es el borde inferior del cuerpo mandibular del lado derecho e izquierdo. Sin embargo, esto no es tan confiable debido a las diferentes distancias entre la placa y los rayos X, lo que resulta en magnificaciones significativas. Otra crítica que recibe esta radiografía es que se asume que los meatos auditivos externos son simétricos, sin embargo se sabe actualmente que los planos de asimetría de los mismos son comunes en población general, y en el EFAV mucho más.

Radiografía panorámica

Es útil para evaluar las estructuras dentales y óseas del maxilar y la mandíbula. El contorno, el tamaño y la forma de los cóndilos, las ramas y cuerpos mandibulares pueden ser evaluados y comparados bilateralmente. Sin embargo, debido a las características inherentes de esta proyección, las distorsiones geométricas son significativas y puede variar la forma de un área de la placa a la otra.

Radiografía posteroanterior

Es de gran valor para comparar las estructuras del lado derecho e izquierdo debido a que están localizadas a una relativa igual distancia desde la placa y la fuente de rayos X. por lo tanto, la divergencia de los rayos es mínima y la distorsión es reducida. El mayor obstáculo para usar esta radiografía es la dificultad para localizar los puntos de referencia debido a la superposición de estructuras.

Radiografía submentovértex

Es la radiografía con mayor validez para determinar el área de asimetría dentro del complejo craneofacial. Permite evaluar la asimetría de la base craneal, el complejo cigomaticomaxilar y la mandíbula. Las medidas para evaluar la simetría bilateral en los componentes del cráneo se realiza a partir de un sistema axial coordinado. Esta ayuda radiográfica junto con la radiografía posteroanterior pueden servir para evaluar de forma tridimensional, el complejo craneofacial. Utiliza puntos anatómicos sobre la base craneal y sobre los huesos faciales para determinar el eje medio sagital. El foramen espinoso es considerado como el punto más reproducible y confiable de la base craneal para construir el eje medio sagital. Se reporta además, que es una radiografía de gran ayuda para detectar asimetrías en la edad temprana, ya que es muy exacta y sensible en sus medidas comparativas del lado derecho y del lado izquierdo.

Ortopantomografía

La ortopantomografía es una técnica popular la cual es frecuentemente empleada en la valoración estomatológica, puesto que ofrece información de la dimensión vertical del hueso, la localización de diversos puntos anatómicos y de todas las

estructuras faciales (mandíbula, maxilar, estructuras de soporte y articulación temporomandibular) en una única imagen.

El principio de la ortopantomografía o tomografía rotacional es conservar una capa o sección del foco mientras se mueve la fuente de rayos X simultáneamente y en dirección opuesta a la película, el paciente permanece fijo. Las capas sobre y debajo de la capa escogida son borradas por el movimiento. Este plano o corte focal tiene una relación constante con la placa y apunta hacia el plano que permanece equidistante uno del otro y consecuentemente se proyecta como una imagen clara (Sora C. & Jaramillo P., 2005).

Es posible demostrar capas de diferentes profundidades entre 1 y 10 mm, de acuerdo con la distancia del recorrido del foco. Cuanto más grande sea el arco de movimiento más delgado es el corte. Sin embargo una película tomográfica no es tan clara como una fija debido al movimiento de los tejidos por arriba y por debajo de la capa seleccionada. Esto también es debido al hecho de que es imposible sacar completamente una capa finita, tanto como es posible obtener una definición perfecta en las radiografías fijas, ya que los rayos X no provienen de una fuente precisa.

La imagen radiográfica está orientada en sí, a la valoración general del estado del paciente. En la estomatología clínica se utiliza más con fines de abordaje clínico sobre el estado de las piezas dentarias y la existencia de piezas supernumerarias. Da buenos resultados, con una correcta relación coste-beneficio, exponiendo al paciente a una mínima radiación. Sin embargo, por las características inherentes de la proyección, las distorsiones geométricas son significantes y varían de un área a otra, además no establece la medición de estructuras óseas que permita un análisis objetivo, por lo que muchos autores consideran este estudio como cualitativo y por lo tanto con alta tasa de error (Kaye Cl., 1992; Biagi R. y cols, 2012).

Dentro de las indicaciones en la estomatología general de la ortopantomografía están (Kambylafkas Py cols, 2006):

- Evaluar la angulación y paralelismo radicular.
- Medir las diferencias entre el lado derecho e izquierdo (altura mandibular, condilar y total) Evaluar la región temporomandibular, al ofrecer información de este área e información adicional de los dientes y otras estructuras
- Ofrece información importante de los dientes, las inclinaciones axiales, los periodos de maduración y los tejidos adyacentes

Dentro de las ventajas de su uso en pacientes con EFAV se puede tomar en cuenta:

- Se pueden ver en conjunto las ramas ascendentes del maxilar inferior, los cóndilos y las apófisis coronoides.
- Ayudará en la evaluación de la profundidad del maxilar inferior de la línea media o del cuello de los cóndilos, con menor distorsión que la mayoría de

las radiografías oblicuolaterales y a menudo con menos molestias para el paciente.

- El tiempo que requiere para ejecutar esta técnica es corto, en comparación con el examen radiográfico completo intraoral o inclusive con dos radiografías oblicuolaterales con proyecciones oclusales complementarias.
- Esta técnica es comparativamente fácil de ejecutar, en contraste con las técnicas intraorales.
- Dan documentación general para la planificación del tratamiento y su control.

La ortopantomografía ofrece un método para estudiar el proceso del cóndilo y la rama mandibular por separado en los lados derecho e izquierdo. Particularmente las medidas verticales han sido consideradas fiables y se ha empleado para medir la asimetría mandibular en procesos patológicos condilares causados por enfermedades generales. Aun cuando no se ha estandarizado su uso en asimetría y algunos autores la sugieren como un método de apoyo cualitativo, otros apoyan su uso y la proponen de primera instancia por sus ventajas. En general, la literatura refiere que cuando el grado de asimetría sea mayor a 6-10%, la simetría esta considerada; esto resultado de comparar los lados derecho e izquierdo en la ortopantomografía, los valores individuales no mostraron diferencias significativas sino hasta el 6% (umbral 3%) y esta es independiente de la distorsión la cual es resultado de una mala posición del paciente al tomar una ortopantomografía (Kaye CI y cols, 1992; Biagi R y cols, 2012).

La mayoría de los autores señalan que pequeños cambios en la posición de la cabeza afectan a las medidas horizontales, mientras que los grandes no ocurren en las medidas verticales, permitiendo realizar mediciones verticales en las radiografías panorámicas. El principal problema de las ortopantomografías incluye la distorsión y magnificación de la rama y el cóndilo que lo predispone a un error del 2.1% cuando se comparan el lado derecho con el izquierdo (Kambylafkas P y cols, 2006).

CT con reconstrucción.

La tomografía computarizada con reconstrucción tridimensional es considerada como la técnica estándar de oro para algunos autores (Manara R. Schifano G. Brotto D, 2016, Brotto D, Manara R, Ghiselli S, 2017). Esta metodología permite la reconstrucción de cortes axiales que optimiza los valores de las unidades Hounsfield para mejorar la representación de las estructuras óseas según la edad del paciente. Estos planos permiten establecer bien los puntos anatómicos: nasion, bregma, opión, porión o punto del CEA y el orbital (imagen 3). Lo que permite la correcta medición de ángulos y su comparación. Las mediciones se establecen en decimas de milímetros y se comparan con estándares establecidos. Además existe una fórmula que permite la designación de la asimetría global.

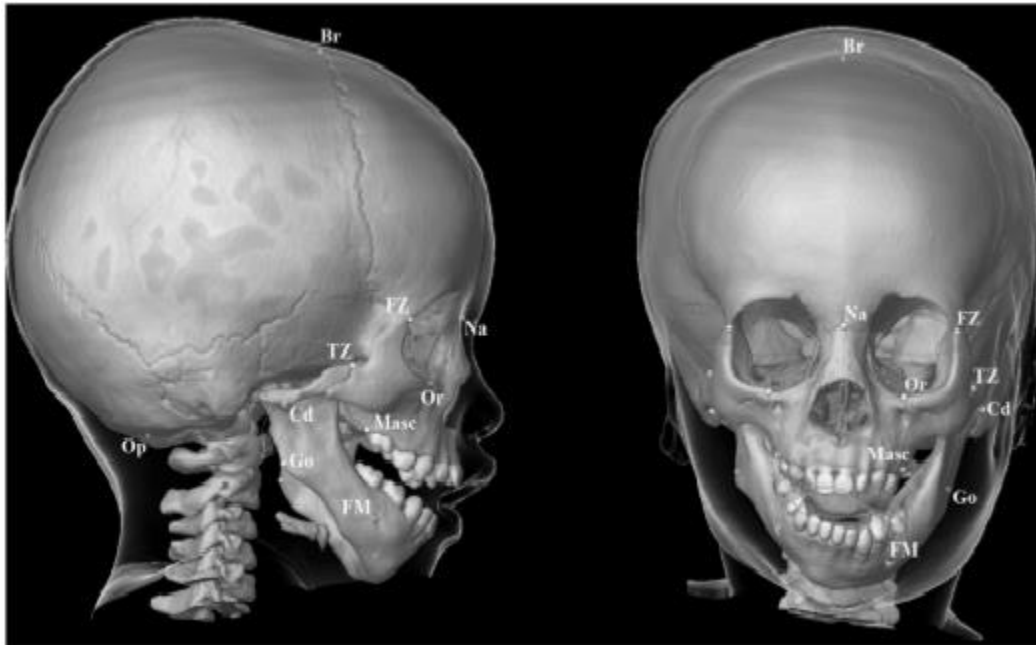


Imagen 3: CT de cráneo con reconstrucción 3D. (vista lateral y frontal derecha). Se muestran los puntos de referencia que se miden para el diagnóstico de asimetría facial. Br bregma, Na nasion, Op opisthion, iip punto intersticial, Or orbita, FZ sutura frontozigomática, TZ sutura temporozigomática, Masc maxilar, Go gonion, Cd condilion, FM foramen mentoniano

Cefalometría:

Consiste en tres proyecciones radiográficas con el objetivo de obtener mediciones basados en puntos óseos anatómicos y establecer una comparación objetiva bilateral de las estructuras faciales. La primera proyección consiste en un plano frontal donde valorar la estimación de discrepancia en la altura de la rama mandibular, el ángulo de inclinación de los maxilares y una línea media que mide el nivel de las órbitas y la extensión del grado de rotación mandibular. Las proyecciones laterales y el corte sagital permiten evaluar el nivel de los cóndilos y la medición del ángulo de la articulación temporo-mandibular, lo que establece una relación objetiva de asimetría al comparar la altura entre los huesos malares y la base del cráneo. El plano transversal es el último de estas tres proyecciones y consiste en una radiografía desde el vértice mentoniano para la medición del ancho del cuerpo de la mandíbula, el grado de asimetría de los arcos cigomáticos y el desplazamiento de la articulación temporo-mandibular. Estas tienen la ventaja de demostrar la asimetría de forma cuantitativa y aunque no está considerada como el estándar de oro para el diagnóstico, dentro del manejo de los pacientes graves que se someterán a cirugías maxilofaciales se considera un estudio obligatorio (Keogh IJ y cols, 2007; Cassidy S. Allanson J, 2010).

Anomalías del pabellón auricular y sistema auditivo.

La exploración física junto con la otoscopia debe ser parte de la valoración clínica del paciente con EFAV. También se ha determinado que la evaluación de la audición sea obligatoria en todos los pacientes para determinar el grado de audición y su manejo preciso por los servicios especializados. La valoración

auditiva debe comprender la valoración de la conducción ósea y aérea, así como la función del oído mediante la timpanometría; en menores de 6 meses donde la audiometría o timpanometría no sea posible o se dificulte, se recomienda una evaluación mediante emisiones otoacústicas (Cassidy S. Allanson J, 2010).

Malformaciones del sistema ocular

Es necesario un examen oftalmológico completo en cada caso con diagnóstico de EFAV de acuerdo a lo publicado por (Barisic y cols, 2104), la valoración debe incluir fondo de ojo con el objetivo de demostrar las alteraciones en retina que puedan poner en compromiso la visión de los pacientes. La mayoría de los reportes indican que la valoración oftalmológica está encaminada a identificar los problemas como la ambliopía y los errores de refracción (Cassidy S. Allanson J, 2010). En 2005, Villanueva y cols sugirieron complementar la evaluación con estudios de imagen como RMN o TAC de cráneo con el objetivo de identificar alteraciones como hipoplasia o aplasia de nervios craneales, sin embargo no está considerado dentro de la valoración rutinaria en EFAV (Villanueva O, Atkinson D, Lambert S, 2005).

a. Anomalías musculo esqueléticas.

Se debe tener una exploración clínica con énfasis en columna vertebral y los arcos de movilidad, en caso de haber alteraciones en la movilidad cefálica o una anomalía espinal se debe complementar con radiografías de columna en dos proyecciones. Las grandes series han demostrado que las alteraciones vertebrales son frecuentes (20-25%), lo que ha sugerido que la valoración radiológica y la exploración por un médico especialista en área de ortopedia deben ser obligatorias (Cassidy S. Allanson J, 2010, Barisic I y cols, 2014).

b. Valoración del sistema urinario.

Series descritas en la literatura como ya se ha venido mencionando reportan las malformaciones del sistema urinario de manera frecuente (18%) (Rollnick BR, Kaye CI, 1983; Tasse C, 2007). Con base a estos reportes se ha sugerido que el uso de un ultrasonido renal está indicado en todos los casos con EFAV, para excluir una alteración estructural renal. Sin embargo, en las series más grandes estos porcentajes de frecuencia han bajado, lo que ha puesto en duda su utilidad e incluso se ha comentado que el uso de estas herramientas este encaminado en pacientes que presenten sintomatología urinaria e incluso la presencia de infecciones de vías urinarias recurrentes (Cassidy S. Allanson J, 2010; Barisic I y cols, 2014).

c. Malformaciones asociadas.

No hay un consenso que indique descartar de manera rutinaria mediante pruebas de laboratorio o gabinete otras anomalías en órganos y sistemas reportados en EFAV, sin embargo ante la presencia de sintomatología el paciente debe ser valorado y canalizado al especialista correspondiente (Cassidy S. Allanson J, 2010).

1.6.4 Abordaje familiar del EFAV.

Antes de brindar un asesoramiento a familiares de pacientes con diagnóstico de EFAV, se recomienda la valoración clínica de familiares de primer grado ^(1, 4, 29) (Cassidy S. Allanson J, 2010; Barisic I y cols, 2014; Beleza. A y cols, 2014).

La exploración clínica debe ser minuciosa y dirigida a las manifestaciones comunes en el espectro con el objetivo de identificar datos clínicos mínimos (Beleza. A y cols, 2014).

En México, un estudio realizado por el Instituto Nacional de Rehabilitación donde se analizaron a 149 pacientes con EFAV, se recalca la alta frecuencia de microtia y apéndices preauriculares y/u hoyuelos como manifestaciones de EFAV lo que sugiere la búsqueda intencionada de los mismos en los casos y sus familiares ⁽⁴³⁾(Muñoz L, Arenas M, 2013), además se ha encontrado a la asimetría facial como una manifestación importante en casos familiares, incluso se ha descrito como única manifestación (Brotto D, Manara R, Ghiselli S, 2017; Brotto D, 2017).

La identificación de las manifestaciones clínicas sutiles y la elaboración de un árbol genealógico con tres generaciones en casos con diagnóstico de EFAV es importante para dirigir el asesoramiento (Beleza. A y cols, 2014). Se debe enfatizar al momento de recabar los antecedentes la presencia de asimetrías, alteraciones en los pabellones auriculares, pérdidas de audición y las malformaciones asociadas en familiares de los pacientes. Además, la identificación de antecedentes familiares y de otras anomalías puede cambiar el diagnóstico y dirigir de forma diferente el abordaje y asesoramiento al identificar un diagnóstico diferencial del EFAV y con esto dirigir hasta un estudio molecular o citogenético que permita su confirmación. También se recomienda realizar estudio cromosómico y/o microarreglos en los casos donde el patrón de herencia y la presencia de otras malformaciones sugieran que no sea un caso de EFAV (Beleza. A y cols, 2014).

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México no existen estudios sobre la frecuencia de casos familiares de EFAV y descripción de las manifestaciones clínicas mínimas implicadas en casos familiares de primer grado como la asimetría facial. A nivel mundial ha habido grupos de pacientes donde se ha encontrado afección de familiares de primer grado, un ejemplo de esto es lo publicado por Kaye y cols en 1992 quienes reportaron 311 casos al estudiar solo 74 familias, y lo mencionado por Rooryck y cols quienes en 86 pacientes encontraron una afección familiar del 12%. Debido a que no hay un consorcio internacional que nos indique la valoración familiar, el asesoramiento genético y riesgo de recurrencia del EFAV se ha estipulado en 2-3% siguiendo estos casos familiares y el modelo de herencia multifactorial (Tasse C y cols, 2007; Beleza. A y cols, 2014). La ausencia de valoración de casos familiares puede llevar a sesgo en el diagnóstico de casos familiares y la identificación de un alto porcentaje de casos con agregación familiar pudiera sugerir que se extienda el estudio a otras poblaciones y en un futuro replantear el asesoramiento genético e incluso el modo de herencia a como algunos autores

estipulan como un modelo autosómico dominante de penetrancia reducida. Por otro lado, si la etiología la cual se basa en el modo de herencia de la entidad no está bien definida puede condicionar un sesgo en los estudios que se realizan sobre asociación entre variantes en genes candidatos y el EFAV. Esto último conlleva a una subestimación del efecto de las variantes genéticas en la etiología de una enfermedad multifactorial, ya que la inclusión de estos individuos con una entidad probablemente mendeliana alteraría un estudio de patología compleja. No se descarta heterogeneidad genética.

3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de familiares de primer grado que presentan asimetría facial en la población de pacientes del INR en individuos que cumplen manifestaciones clínicas de EFAV?

4 JUSTIFICACIÓN

La asimetría facial es una manifestación mínima del EFAV que presentan los pacientes y podrían encontrarse en familiares de primer grado de los mismos, para sospechar de EFAV familiar, siendo esta misma la manifestación mínima encontrada en algunas series reportadas con pacientes de EFAV que se pensaban eran casos de *novo*.

Se considera a la microtia como forma de manifestación clínica mínima del EFAV. La microtia es una entidad frecuente en nuestro país, con reportes donde la frecuencia oscila entre 1/500 a 1/2000 recién nacidos vivos (Del Castillo y cols). En el EFAV desde el 12% reportado por Rooryck y cols y hasta el 35% reportado por Muñoz y Arenas, 2013 de los casos son familiares, (Rooryck y cols, 2010; Muñoz y Arenas, 2013) es decir que al explorar de forma intencionada a familiares de primer grado y recaudar antecedentes de otros familiares se encuentran casos con malformaciones asociadas al espectro (Rooryck y cols, 2010). Hasta donde sabemos no hay estudios de asimetría facial y/o estándares de medida mandibular o de los pabellones auriculares; por lo que el estudiar familias de pacientes con diagnóstico clínico de EFAV permitirá encontrar estos casos y reagruparlos no como casos únicos, además permitirá conocer y reforzar las teorías sobre el modo de herencia de la enfermedad ya que al estudiar de forma minuciosa la genealogía de los pacientes se podría sospechar un modo de herencia como se ha postulado en la literatura (multifactorial y/o mendeliana).

Las anomalías del pabellón auricular, en específico el espectro de microtía/EFAV, es una entidad frecuente en la población de pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR), ya que es una institución de tercer nivel orientada al diagnóstico y manejo de entidades genéticas y sindrómicas que comprenden las anomalías del sistema auditivo; a esto se suma que el instituto cuenta con el personal calificado (médicos genetistas, especialistas en audiología y otorrinolaringología) para hacer una adecuada exploración física de los casos con sospecha de EFAV y confirmar o descartar el diagnóstico así como dirigir una

exploración clínica completa y los estudios complementarios pertinentes en familiares de primer grado del caso índice.

Para el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2017 se atendieron 66 pacientes de primera vez solo en el servicio de genética del INR con diagnóstico de EFAV y en el servicio de audiología con diagnóstico de malformación de oído externo en el INR se atendieron 300 pacientes. En años anteriores se reportó lo siguiente: del 1 de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2008 se atendieron 316 pacientes, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2009 se atendieron 347 pacientes, 1 de enero a 31 de diciembre de 2010 se atendieron 264 pacientes en el INR.

5 OBJETIVOS.

Generales y Específicos:

General:

- Describir si existen manifestaciones mínimas en mandíbula y en pabellones auriculares del EFAV en padres de los pacientes con dicho diagnóstico, a través de la medición clínica de las estructuras mencionadas, en un grupo de pacientes del INR.

Específicos:

- Determinar casos familiares y no familiares de EFAV.
- Búsqueda de AHF relacionados con EFAV.
- Determinar si existe asimetría mandibular en los padres.
- Determinar si existe asimetría en los pabellones auriculares en los padres.
- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de EFAV del INR evaluados.
- Describir características demográficas de los pacientes con EFAV que participaron en este estudio.

6 MATERIAL Y METODOS

A . Tipo de estudio

Observacional, prospectivo, transversal y comparativo.

B. Descripción general del estudio

Se realizó estudio clínico de pacientes con EFAV y sus padres, buscando manifestaciones menores del Espectro en los padres y comparándolos con personas de población general sin antecedentes familiares de EFAV.

Durante un periodo de 12 meses se estudió a los pacientes que acudieron a la consulta externa de Genética Médica, con el diagnóstico de espectro Facio auriculo vertebral y padres de los mismos, las características clínicas valoradas fueron: medidas de mandíbula, ambos pabellones auriculares, presencia de

apéndices preauriculares y/o dermoide epibulbar, microtia con atresia uni o bilateral del conducto auditivo externo de acuerdo a la clasificación de Hunter y estudio clínico completo en los pacientes y ambos padres.

Los estudios de gabinete realizados solo en los pacientes: ultrasonido renal, radiografía de columna vertebral en proyección AP y lateral y tomografía axial computada (TAC) de oídos y mastoides.

Al mismo tiempo se realizaron mediciones de pabellones auriculares y de ambos hemicuerpos de la mandíbula en adultos de ambos sexos de entre 25 a 50 años de la población de la Ciudad de México y Estado de México, que no tuvieran ni diagnóstico de EFAV y/o hijos con el diagnóstico de EFAV, para poder llevar a cabo la comparación.

Para estandarizar la técnica de medida y la variabilidad intraobservador (índice kappa) se seleccionaron 10 individuos con 3ros molares erupcionados, y excluidos los que presentaban anomalías o secuelas de procesos patológicos, se midieron ambos pabellones auriculares y hemicuerpos mandibulares por la misma persona (médico residente), en dos momentos diferentes, con el mismo instrumento (vernier).

Las mediciones de mandíbula y pabellones auriculares se realizaron de la siguiente manera:

Para medir la mandíbula se tomó distancia del ángulo mandibular izquierdo o derecho a la parte media de la mandíbula (sífnisis del mentón).

Las mediciones de los pabellones se realizaron tomando la distancia máxima del borde externo y superior del hélix del pabellón auricular hasta el borde inferior del lóbulo de la oreja

C. TAMAÑO DE LA MUESTRA

50 casos índices con EFAV y los padres de cada probando

Total de 150 individuos

100 individuos para controles

7 POBLACION (UNIVERSO DE ESTUDIO)

POBLACIÓN OBJETIVO: Pacientes con diagnóstico clínico de Espectro Facio-Auriculo-Vertebral y sus padres que acuden al Instituto Nacional de Rehabilitación

8 CRITERIOS DE SELECCIÓN

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de EFAV del INR que cuenten con ambos padres
- Familiares de primer grado (padres) de pacientes del INR con diagnóstico clínico de EFAV realizado por el servicio de genética.
- Que deseen participar y firmen el consentimiento informado
- Cualquier sexo.
- Cualquier edad.

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes del INR en quienes la presencia de anomalías en los pabellones auriculares o faciales orienten a un diagnóstico diferente al EFAV.

9 VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Definición operacional	Medición de la Variable
EFAV	Entidad genética compleja y heterogénea que se caracteriza por presentar anomalías clasificadas como menores y mayores; tales como las craneofaciales (microtía, asimetría facial etc), renales, esqueléticas, oftalmológicas, cardíacas, etc y que se han reportado en pacientes con diagnóstico de EFAV	Nominal	Mediante la presencia de microtia o asimetría facial como criterio mínimo de la entidad más otras anomalías asociadas	Ausente Presente
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta la actualidad	Continua	Cálculo aritmético con la fecha actual menos la fecha de nacimiento, expresada en años	Años
Sexo	Características fenotípicas expresadas en un conjunto de rasgos en un individuo que lo identifican como masculino o femenino	Nominal	Mediante el interrogatorio y la exploración física	Masculino o femenino
Hoyuelo pre-auricular	Fosa o hundimiento presente en el pabellón auricular	Nominal Dicotómica	Mediante la inspección en la exploración física	Ausente Presente
Apéndice preauricular	Prominencia cutánea accesoria independiente al pabellón, que se localiza adyacente a éste	Nominal Dicotómica	inspección en la exploración física	Ausente Presente
Microtia	Un pabellón auricular menor a 2DE o con displasia o ausencia en algunos de sus componentes (clasificación de Hunter)	Ordinal	Medición de la oreja con uso de instrumento para la longitud expresado en cm y realizando una comparación con tablas de referencia poblacionales para la edad y sexo de los pacientes	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4
Medida pabellón auricular	Medición del pabellón auricular	Continua	Uso de instrumento para la longitud expresado en cm	Centímetros

Asimetría mandibular	Diferencia entre ambos hemicuepos mandibulares considerando como puntos anatómicos la sinfisis del mentón y el ángulo de la mandíbula.	Continua	Por cálculo aritmético, al realizar una diferencia entre la longitud del hemicuerpo derecho y el izquierdo	Centímetros
Asimetría facial	Diferencia entre componentes derechos e izquierdos de la cara, tales como los huesos de la hemicara, que demuestren una diferencia por valoración clínica o método radiográfico.	Nominal Dicotómica	Mediante inspección en la exploración física	Ausente Presente
Anomalía asociada	Malformación o alteración de un órgano o sistema	Nominal Dicotómica	Mediante inspección en la exploración física o uso de métodos auxiliares de imagen como la radiografía de columna y el ultrasonido renal.	Ausente Presente Frecuencias
Caso familiar	Familias donde se demuestre alteraciones asociadas a EFAV en 1 o más familiares del caso índice.	Nominal Padre Madre Hermano Etc...	Mediante la exploración física y radiológica de familiares de un caso índice o probando.	Ausente Presente
Caso único.	Familias donde solo el caso índice cumple criterios clínicos de EFAV y se ha estudiado de forma dirigida a los padres y hermanos y se han descartado alteraciones.	Nominal	Mediante la exploración física de familiares de un caso índice o probando.	Ausente Presente
Origen	Lugar de nacimiento del paciente	Nominal	Interrogatorio dirigido	Distrito Federal Estado de México Etc...
Antecedentes Heredo Familiares	Pacientes donde se encuentre antecedentes familiares de alguna enfermedad	Nominal	Interrogatorio dirigido	Diabetes Mellitus Hipertensión Etc...

10 FACTIBILIDAD Y FINANCIAMIENTO

Este protocolo es factible de realizar en el INR ya que contamos con la N debido a que el INR en un centro de tercer nivel de referencia; además se cuenta con el equipo interdisciplinario y genetista capacitada para el diagnóstico, abordaje y seguimiento de los pacientes con EFAV.

El financiamiento fue institucional a través del uso de espacios físicos, facilidades para acceder al archivo digital (SIAE) y acceso a estudios del mismo sistema del INR.

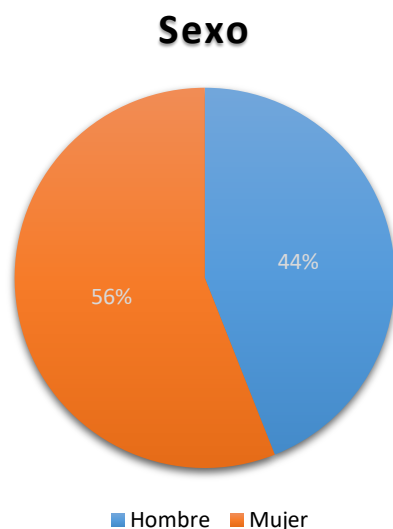
11 ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de estudio observacional sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación, sin embargo se les solicitó autorización a los pacientes y sus padres para la toma de las medidas y firmaron el consentimiento informado.

12 RESULTADOS

Datos demográficos:

De los 50 pacientes estudiados el rango de edad fue de 1 año a los 19 años con una media de edad de 7 años y una desviación estandar de 3.6 años; de los cuales 44% fueron de sexo masculino y 56% fueron del sexo femenino que se observa en la siguiente gráfica:



La mayor parte de nuestros pacientes provienen de la Ciudad de México y el Estado de México representando el 94% (CdMx con 36% y Edo Méx 58%), el

resto de los pacientes fueron provenientes de Oaxaca 2%, Veracruz 2% y Michoacan 2%

Origen	Porcentaje
Ciudad de México	36%
Estado de México	58%
Oaxaca	2%
Veracruz	2%
Total	100%

Antecedentes:

Antecedentes heredo familiares:

Se identificaron 46% de casos familiares y 54% de casos no familiares; de los casos familiares se analizó el parentesco y número de familiares afectados y se identificó hasta 3 familiares afectados, de los cuales antecedentes de 1 familiar afectado fue de 73%, 2 familiares 17.3% y 3 familiares 8.6%; que el antecedente sea de rama materna 69.5%, antecedente sea de rama paterna 30.4%. En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de parentesco de los pacientes con antecedentes familiares positivos con EFAV.

Num familiares maternos afectados	Porcentaje
1 familiar	24%
2 familiares	10%
3 familiares	4%
Num familiares paternos afectados	Porcentaje
1 familiar	8%
3 familiares	4%
Sin familiares afectados	Porcentaje
	54%
TOTAL	100%

Antecedentes perinatales:

Solo 2 de las madres de los 50 pacientes con EFAV tenían antecedentes de tabaquismo durante el embarazo y antecedente de diabetes materna en el 6% (3/50).

Cerca del 96% de los pacientes tienen antecedentes de embarazo a término, el 2% pretérmino, 2% postérmino.

Efectos adversos al nacimiento solo el 18% de los pacientes y sin efectos adversos el 76%; los efectos adversos al nacimiento se muestran en la siguiente tabla

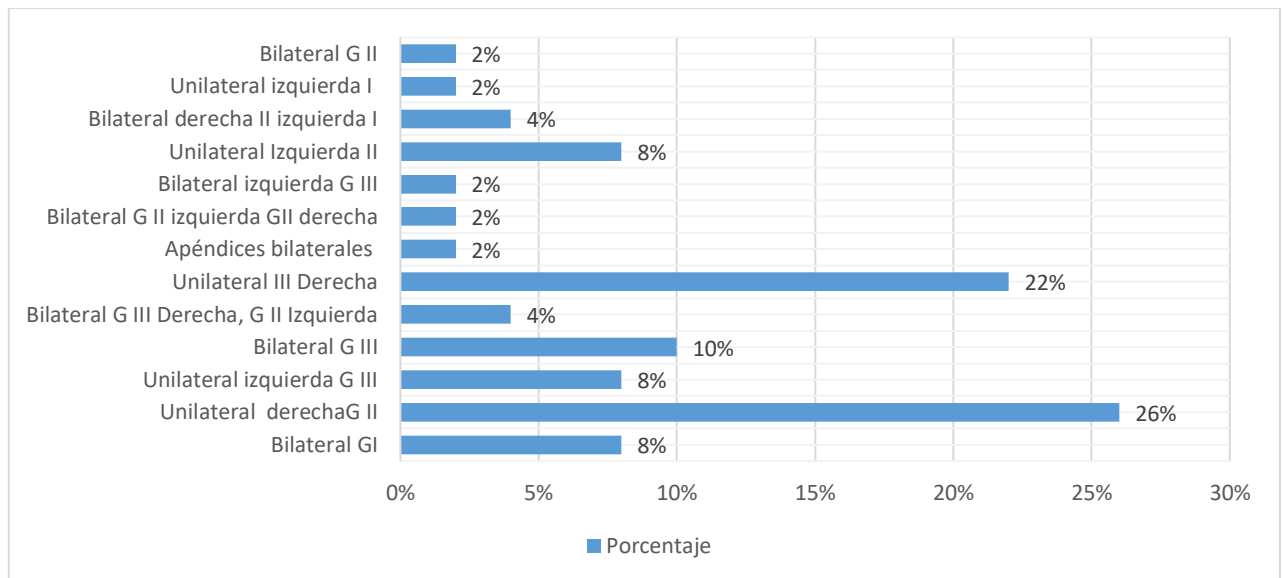
Efectos adversos al nacimiento	Porcentaje
Ningún efecto adverso	76%
Sufrimiento fetal	4%
Oligohidramnios	4%
Circular de cordón	8%
Meconio en líquido amniótico	2%

Características clínicas:

Características faciales:

Las características clínicas que encontramos en nuestros pacientes fueron las descritas a continuación:

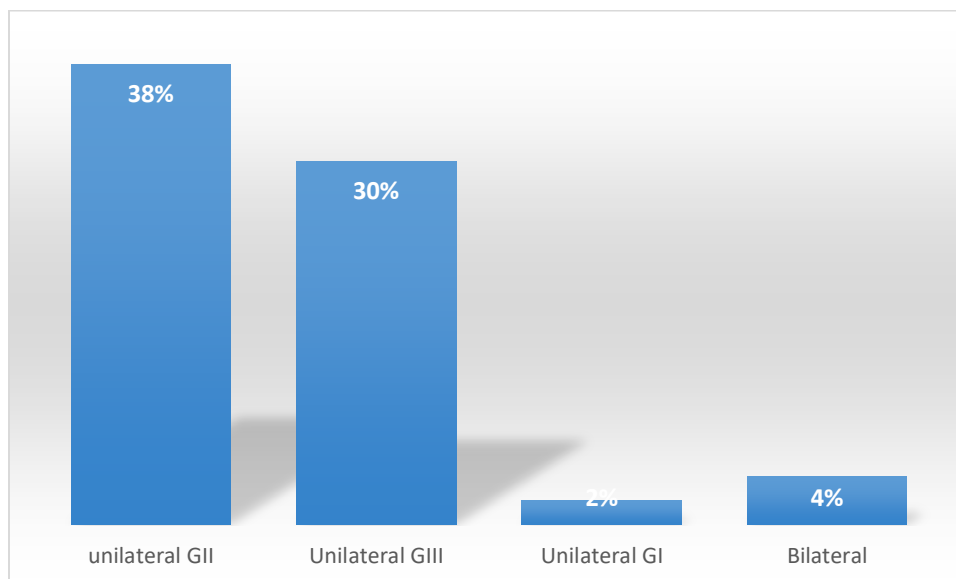
Microtia en el 98% de nuestros pacientes y 2% con apéndices preauriculares bilaterales; la distribución de las diferentes malformaciones de los pabellones auriculares se presenta en la siguiente tabla:



Tipo de microtia	Porcentaje
Bilateral G I	8%
Unilateral derecha G II	26%
Unilateral izquierda G III	8%
Bilateral G III	10%
Bilateral G III Derecha, G II Izquierda	4%
Unilateral III Derecha	22%
Apéndices bilaterales	2%
Bilateral G II izquierda GII derecha	2%
Bilateral izquierda G III	2%
Unilateral Izquierda II	8%
Bilateral derecha II izquierda I	4%
Unilateral izquierda I	2%
Bilateral G II	2%

La presentación unilateral representó el 70% de todos los casos de microtia en los pacientes con EFAV; la microtia derecha fue la presentación más común representando el 58% de los casos.

De la microtia unilateral los casos más frecuentes fueron los de grado II con 38%, seguido de microtia unilateral GIII 30%, microtia bilateral 4%, microtia GI 2%, representados en la siguiente gráfica:



El resto de las características craneofaciales encontradas se describen en la siguiente tabla:

Otras características craneofaciales	Porcentaje
Ápéndices preauriculares	50%
Atresia del conducto externo	48%
Pabellones auriculares de baja implantación	24%
Paladar hendido	4%
Paladar hendido submucoso	2%
Parálisis facial	62%
Frente prominente	26%
Dermoide epibulbar	2%

Ninguno de nuestros pacientes presentó coloboma

Se realizó una comparación entre las medidas de los pabellones auriculares derecho (PAD) e izquierdo (PAI) y mandíbula derecha (MD) e izquierda (MI) (cuerpo de la mandíbula) de los padres de los pacientes con EFAV vs población adulta sin antecedentes personales o antecedentes familiares de EFAV encontrando lo siguiente:

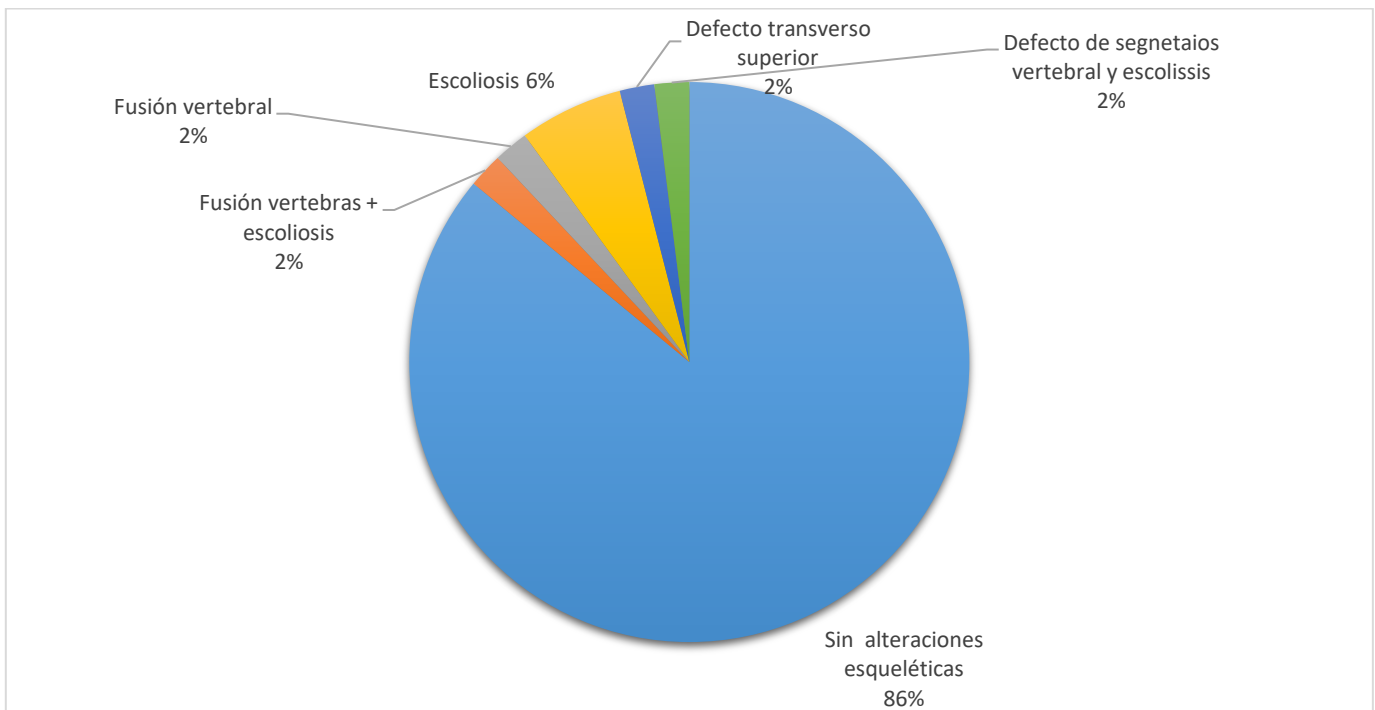
Pabellones auriculares	Valor de p
PAD madre vs mujer	0.0949
PAI madre vs mujer	0.4575
PAD padre vs hombre	0.4547
PAI padre vs hombre	0.3815
Mandíbula	Valor de p
MD madre vs mujer	0.00001
MI madre vs mujer	0.00001
MD padre vs hombres	0.0016
MI padre vs hombre	0.0006

Otras manifestaciones clínicas

De los 50 pacientes estudiados que presentaron manifestaciones clínicas diferentes a las craneofaciales, como : dilatación calicial, retraso global del desarrollo, alteraciones vertebrales, defecto trasverso en MS, epilepsia.

Sistema	Manifestación clínica	Porcentaje
Genitourinarias		2%
	Dilatación calicial	2%
Sistema Nervioso Central total		4%
	Retraso global del desarrollo	2%
	Epilepsia	2%
Esqueléticas		14%
	Fusión de vertebras	2%
	Escoliosis	6%
	Defecto transverso	2%
	Fusión vertebral y escoliosis	2%
	Defecto de segmentación de vertebras y escoliosis	2%

Esqueléticas:



13 DISCUSIÓN.

El EFAV es una entidad compleja con gran heterogeneidad genética en donde en a que la lista de genes candidatos y rearrreglos encontrados cada día es más grande, lo que se traduce en la dificultad para su estudio y caracterización.

En población mexicana contamos con 2 estudios que describen las características de EFAV (Llanos y cols 1998; Muñoz y Arenas 2013)

En nuestra muestra la mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino (56%) que coincide con lo ya reportado en la literatura (Barisic y cols) Provenientes de la ciudad de México y Estado de México en el 94%, debido muy probablemente a que se ha descentralizado en gran medida, la atención médica. El INR sigue siendo un centro de referencia para estos pacientes sin embargo el desplazamiento de estados lejanos ya no se lleva a cabo. Con respecto a los antecedentes perinatales se presentaron los siguientes: circular de cordón a cuello (8%), sufrimiento fetal agudo (4%), oligohidramnios (4%), nacimiento pretermino (2%) y nacimiento posttermino (2%), diabetes materna en 3 pacientes (6%) en la literatura algunos de los factores que han sido implicados como factores de riesgo son edad materna avanzada, diabetes, embarazos múltiples, consumo de medicamentos como el ácido valproico (Okajima H y col, 1996). En nuestro estudio no se encontró que resaltara de forma importante algún antecedente perinatal.

Las características craneofaciales del EFAV, dentro de las que la microtia es el eje y por ende de alta frecuencia, se encontró presente en el 98% de nuestros pacientes, sin embargo debemos recordar que el paciente que no tenía microtia tenía apéndice preauricular, y por ende la frecuencia informada por la mayoría de los autores del 100% (Rollink y cols, Tessa y cols, así como Muñoz y Arenas en México,). La microtia, como ha sido reportado por muchos autores, es predominantemente unilateral derecha, como sucedió en nuestra serie. (Rollink y cols; Muñoz y Arenas; Barisic y cols). El resto de características craneofaciales encontradas en esta población fueron similares a las reportadas en la literatura. (Bibliografía) No encontramos presencia de coloboma en ninguno de nuestros pacientes, esto similar a lo reportado por Llano y cols (ningun caso) o por Muñoz y Arenas (0.67%) ambos estudios realizados en México; sin embargo algunas series realizadas en población no mexicana como lo reportado por Taulitaou y cols (12%) podría sugerir que se trata de una probable característica poco prevalente en nuestra población o al hecho de que en nuestra Institución no hay atención oftalmológica pediátrica. La parálisis facial la encontramos en número elevado de nuestros pacientes (62%) y aunque sí ha sido reportado en diversas series debido al área de la malformación auricular, no con una incidencia tan alta; tales como Barisic y cols reportó 3.5% o en el caso de México Muñoz y Arenas reportarán 9.3%.

Se han descrito manifestaciones no solo faciales sino multisistémicas; en este estudio solo el 20% presentó manifestaciones no faciales de las cuales las esqueléticas representaron el 14% con predominio de anomalías vertebrales lo cual a sido reportado previamente por autores como Barisic y cols, Rollink y cols; y por autores Nacionales como Muñoz y Arenas, al igual que Llano y cols;

Un objetivo fundamental de este trabajo fue el poder encontrar manifestaciones menores del EFAV en los padres de los pacientes, lo cual se buscó a través de la medición clínica de la mandíbula y los pabellones auriculares de los familiares de 1er grado (padres) y compararla con la población general sin diagnóstico de EFAV o familiares con EFAV. Encontramos que los pabellones auriculares no parecen representar una característica importante para determinar manifestación menor del EFAV, ya que no encontramos diferencia estadísticamente significativa al comparar las mediciones de los padres de los pacientes y población general; sin embargo, al medir los hemicuerpos mandibulares y compararlos con los de población general, sí encontramos diferencia significativa. lo que sugiere que la medición del cuerpo de la mandíbula podría ser una herramienta útil y factible para sospechar manifestación menor del EFAV, que puede ser de utilidad para el asesoramiento genético; considerando que se trata de una herramienta clínica que no requiere de otros estudios. No hay, hasta donde sabemos, estudios que hayan realizado estas mediciones de forma rutinaria y los estudios de imagen solo se han realizado cuando se pretende llevar a cabo tratamiento ortodóncico o quirúrgico, y nunca a los padres de los pacientes. Tampoco hay un consenso universal sobre la utilidad de los estudios de imagen, lo que limita su utilidad, además de que implica mayor costo y tiempo. Se requiere que se ralícen más pruebas para corroborar que esta forma de estudio clínico, pueda ser de utilidad.

14 CONCLUSIONES

1. En la población estudiada la presentación de la microtia más común fué unilateral de predominio derecho y encontramos una mayor presencia de parálisis facial que lo reportado previamente en la literatura.
2. Nuestro porcentaje de casos familiares fue de 46% casi cercano al 50%.
3. Encontramos en este estudio que los familiares de 1er grado (padres) tienen mayor asimetría de los hemicuerpos mandibulares en comparación con individuos control, no así para los pabellones auriculares.
4. La medición los hemicuerpos mandibulares puede ser una herramienta auxiliar útil y de fácil acceso en la consulta para evaluar la asimetría facial, no solo en pacientes con EFAV sino en otras entidades; sin embargo se necesitan más estudios al respecto.

5. Sería de mucha utilidad establecer el punto de corte para determinar si existe o no, asimetría facial.

15 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Alasti F, Sadegui A, Sanati M, Farhadi M, Stollar E, Somers. A mutation in HOXA2 is responsible for autosomal recessive microtia in an Iranian family, *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82: 982-991
2. Barisic I, Odak L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, y cols. Prevalence, prenatal diagnosis and clinical features of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a registry-based study in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(8):1026-33.
3. Beleza. A, Clayton J., Saraiva M et al; Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literatura and genetic update, *J Med Genet* 2014; 51:635-645.
4. Berenguer M, Tingaud A, Colovati M, Melarango M, Bragagnolo S, Perez A, Arveiler B, Lacombe D, Rooryck C. Anovel de novo mutation in MYT1, the unique OAVS gene identified so far. *European Juornal of Human Genetics* 2017; 1-4
5. Berio A, Garlaschi G, Piazzzi A. Precocious puberty in a patient with Oculo-Auriculo-Vertebral spectrum (OAVS) *Ped.Med Chit. (Med Surg Ped)*, 2014, 36: 135-140
6. Bess FH, Humes LE: *Audiology: The Fundamentals.* Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1990
7. Biagi R, Craparo A, Trovato F, Butti AC, Salvato A. Diagnosis of dental and mandibular asymmetries in children according to LEVANDOSKI PANORAMIC ANALYSIS *Eur J Pediatr Dent* 2012; 13: 297-300.
8. Brotto D, Manara R, Ghiselli S, oculo-auriculo-vertebral spectrum: going beyond the first and second pharyngeal arch involmente; 2017
9. Brotto Davide. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: going beyond the first and second pharyngeal arch involvement. Springer-Verlag berlin heidelberg 2017
10. Cohen M, *Craniofacial Abnormalities, Gilbert-Barness Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*, 2005; 2nd ed. Chapter 20 COHEN pag. 885-918.
11. Chaudhuri Z , Grover AK, Bageja S, Jha SN, Mohan S. Morning glory anomaly with bilateral choroidal colobomas in a patient with Goldenhar's syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* : 2007; 44: 187-1 89.
12. D'Antonia LL, Rice RD, Fink SC; Evaluation of pharyngeal and laryngeal structure and function in patients with oculoauriculo- vertebral spectrum. *Cleft Palate Craniofac J* 1998; 35;333-341.

13. Figueroa AA, Friede H; Costovertebral malformation in hemifacial microsomia. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl.* 1985; 1;167-178.
14. Fischer S, Lüdecke HJ, Wieczorek D, Böhringer S, Gillissen-Kaesbach G, Horsthemke B. Histone acetylation dependent allelic expression imbalance of BAPX1 in patients with the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Hum Mol Genet* 2006;15:581–7.
15. Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Golschmidh E. Oculoauriculovertebral dysplasia. *J Pediatr* 1963;63:991–9. 3
16. Gibson JNA, Sillence DO, Taylor TKF; Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome. *J Pediatr Orthopaed*; 1996; 16:344-349
17. Grabb WC: The first and second brachial arch syndromes. *Plast Reconstr Surg* 1965; 36: 485–508.
18. Grammatopoulos GA, Bell E, Toole L, Lumsden A, Tucker AS. Homeotic transformation of branchial arch identity after Hoxa-2 overexpression. *Development* 2000; 127:5355–5365.
19. Hall BK, Miyake T. All for one and one for all: condensations and the initiation of skeletal development. *BioEssays* 2000; 22:138–147.
20. Haberland M, Mokalled MH, Montgomery RL, Olson EN. Epigenetic control of skull morphogenesis by histone deacetylase 8. *Genes Dev* 2009;23:1625–30.
21. Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 2002; 241:106–116.
22. Kaye CI, Martin AO, Rollnick BR, Nagatoshi K, Israel J, Hermanoff M, Tropea B, Richtsmeier JT, Morton NE. Oculoauriculovertebral anomaly: segregation analysis. *Am J Med Genet* 1992;43:913–7.
23. Keogh IJ, Troulis MJ, Monroy AA, Eavey RD, Kaban LB (2007) Isolated microtia as a marker for unsuspected hemifacial microsomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:997-1001
24. Kambylafkas P, Murdock E, Gilda E, Tallents RH, Kyrkanides S. Validity of panoramic radiographs for measuring mandibular asymmetry. *Angle Orthod.* 2006; 76:388-393.
25. Kutejova B, Engist M, Self G, Oliver P, Kirilenko N, Bobola N. Six2 functions redundantly immediately downstream of -hoxa2, *Development* 2008; 135: 1463-1470.
26. Langman J. *Medical embryology.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1963.
27. Liukkonen m, Sillanmäki L, peltomätik T. Mandibular asymmetry in healthy children. *Acta Odontol Scand* 2005; 63: 168-72.
28. Latarjet M. y Ruíz Liard A. *Anatomía Humana. Editorial Médica Panamericana.* Barcelona, 2010.
29. Llano R, González-del Angel, Del Castillo, Reyes, Carnevale. Microtia: A Clinical and Genetic Study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City, *Arch Med Res.* 1999 Mar-Apr;30(2):120-4

30. Luquetti D, Heike C, Hing A, Cunningham M, Cox T. Microtia: Epidemiology and Genetics. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A (1): 124-139.
31. Moore Keith. *Embriología clínica*. 3ra edición. El Sevier. 2013.
32. Mastroiacovo P, Corchia C, Botto LD, Lanni R, Zampino G, Fusco D. Epidemiology and genetics of microtia-antia: a registry based study on over one million births. *J Med Genet* 1995;32:453–7.
33. Muñoz L, Arenas M (2013) Manifestaciones clínicas de 149 pacientes con espectro facio-aurículo-vertebral. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013; 64(5):359-362
34. Nijhawan N, Morad Y, Seigel-Bartelt J, Levin AE; Caruncle abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Am J Med Genet*. 2002;113:320-325
35. Padwa BL, Evans CA, Pillemer FC Psychosocial adjustments in children with hemifacial microsomia and other craniofacial deformities. *Cleft Palate Craniofac J*; 1991; 28:354-359.
36. Pasqualetti M, Ori M, Nardi I, Rijli FM. Ectopic Hoxa2 induction after neural crest migration results in homeosis of jaw elements in *Xenopus*. *Development* 2000; 127:5367–5378.
37. Poswillo D: The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg* 1973; 35:302–329.
38. Quintana M, Canún S; Espectro Facio-auriculo-vertebral y frecuencia de malformaciones asociadas. *Rev. Hosp Gral Dr. M Gea González* 2006; 7(1):6-12.
39. Renzo Manara. Giovanni Schifano. Davide Brotto. facial asymmetry quantitative evaluation in oculoauriculovertebral spectrum. *Clin Oral Invest* 2016; 20:219–225.
40. Ritchey ML, Norbeck J, Huang C, Keating MA, Bloom DA: Urologic manifestations of Goldenhar syndrome. *Urology* 1994; 43: 88–91.
41. Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet* 1987; 26: 361–375.
42. Rollnick BR, Kaye CI. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. *Am J Med Genet* 1983;15:233–53.
43. Romain Nicot, et al. Nodal pathway genes are downregulated in facial asymmetry. *J Craniofac Surg*. 2014 November; 25(6): e548–e555.
44. Rooryck C, Souakri N, Cailley D, Bouron J, Goizet C, Delrue MA, Marlin S, Lacombe FD, Arveiler B. Array-CGH analysis of a cohort of 86 patients with oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1984–93.
45. Sora, C y Jaramillo, P. Diagnóstico de las asimetrías faciales y dentales. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia* - 2005: Vol. 16 N.º 1 y 2

46. Suzanne B. Cassidy M.D, Judith E. Allanson M.D. Management of Genetic Syndromes. 2010. ISBN:9780470191415.
47. Stromland K, Miller M, Sjogreen L, Johansson M, Joelsson BM, Billstedt E, Gillberg C, Danielsson S, Jacobsson C, Andersson- Norinder J, Granstrom G Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. Am J Med Genet A 2007;143: 13 17-1 325.
48. Tasse C, Böhringer, Fischer S, Lüdecke H, Albrecht B, Horn D, Janecke A, Kling R, König R, Lorenz B, Majewski F, Maeyens E, Meinecke P, Mitulla B, Mohr C, Preischi M, Umstadt H, Kohlhase J, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): Clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. Eur J Med Genet 2005; 48:397A11.
49. Tasse C, Majewski F, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D. A family with dominant Oculo-auriculo-vertebral spectrum. Am J Med Genet 2007;78:345–9.
50. Tischfield T, Bosley M, Salih M, Alorainy E, Sener M, Nester M. Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development, Nat. Genet. 2005; 37: 1035-1037
51. Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB: The O.M.E.N.S. classification of hemifacial microsomia. Cleft Palate Craniofac J 1991; 28: 68–76.
52. Villanueva O, Atkinson DS, Lambert SR (2005) Trigeminal nerve hypoplasia and aplasia in children with Goldenhar syndrome and corneal hypoesthesia. J AAPOS 9:202-204.