

# MICROSOMÍA CRANEOFACIAL, UN RECuento ACTUALIZADO



## CRANEOFACIAL MICROSOMIA, AN UPDATED REVIEW

Valencia-Pérez A.<sup>1,\*</sup>, Quintero-Orozco M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pontificia Universidad Javeriana Cali,  
Cali, Colombia

Corresponding author:  
Alexandra Valencia Pérez.  
alexandravp@javerianacali.edu.co

 ORCID 0000-0002-5900-0633

### Cite this article as:

Valencia-Pérez A, Quintero-Orozco M. 2023. CRANEOFACIAL MICROSOMIA, AN UPDATED REVIEW. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXIV (2): 33-40.

Received: 05/07/2023

Revised version received: 11/18/2023

Accepted: 12/05/2023

General Editor: Elsa Camadro

DOI: 10.35407/bag.2023.34.02.03

ISSN online version: 1852-6233

### ABSTRACT

La microsomía craneofacial (CFM) es una malformación congénita compleja que afecta aproximadamente a uno de cada 5.000 nacidos vivos. En 1881, la CFM fue descrita por primera vez por Carl Ferdinand Von Arlt. A lo largo de la historia, han surgido términos sinónimos que han descrito esta malformación dentro del gran espectro clínico que abarca. El eje central de la fisiopatología es la alteración del desarrollo embrionario de las estructuras craneofaciales derivadas del primer y segundo arco faríngeos. El desarrollo del oído y la mandíbula se ve afectado por factores no genéticos y genéticos, los cuales son: variantes de los factores de transcripción implicados en la migración y el patrón de las células de la cresta neural, modificadores de la cromatina, factores de crecimiento y sus receptores, complejos de pre-replicación de ADN, ensamblaje de ribosomas y el spliceosoma. Aunque actualmente existe una mejor comprensión de la fisiopatología de esta entidad, aún es necesario continuar con investigaciones más específicas sobre los factores etiológicos relacionados. El objetivo de esta revisión es realizar un recuento de los factores genéticos más relevantes relacionados con la microsomía craneofacial reportados en los últimos 10 años.

**Key words:** arco faríngeo, CFM, factores genéticos, microsomía craneofacial, microsomía hemifacial.

### RESUMEN

Craniofacial microsomnia (CFM) is a complex congenital condition that affects approximately one in 5,000 live births. It was initially described by Carl Ferdinand Von Arlt in 1881, and over time, various synonymous terms have been used to refer to this condition. The pathophysiology of CFM revolves around the disruption of embryonic craniofacial development, primarily stemming from abnormalities in the first and second pharyngeal arches. Both genetic and non-genetic factors play a role in impacting the development of the ear and jaw. These factors encompass a range of elements, including: variants of transcription factors responsible for neural crest cell migration and patterning, chromatin modifiers, growth factors and their receptors, DNA pre-replication complexes, ribosome assembly, and the spliceosome. Although there is currently a better understanding of the pathophysiology of this entity, it is still necessary to continue with more specific research on the related etiological factors. The aim of this review is to compile the most pertinent genetic factors associated with craniofacial microsomnia as reported in the last decade.

**Palabras clave:** Craneofacial Microsomial, CFM, Genetic Factors, Hemifacial Microsomnia, Pharyngeal Arch

## INTRODUCCIÓN

La microsomía craneofacial (CFM; OMIM # 164210) es una malformación congénita compleja, que afecta aproximadamente a uno de cada 5.000 nacidos vivos, sin embargo, se han descrito prevalencias de 1:3.000 hasta 1:26.000 nacidos vivos (Heike *et al.*, 2013; Birgfeld y Heike, 2019; Renkema *et al.*, 2022). Este amplio rango se considera de forma reiterativa en la literatura como probable consecuencia de la variabilidad en el fenotipo. Esto ha hecho difícil establecer una descripción concisa del espectro clínico y se refleja en la diversidad de denominaciones que se reportan en la literatura y en el ambiente clínico (Heike *et al.*, 2016). Los siguientes son algunos términos empleados de forma indistinta: microsomía hemifacial, espectro óculo-auricular-vertebral (OAVS), síndrome de Goldenhar, displasia oculoauriculovertebral (displasia OAV) o secuencia facio aurículo vertebral (secuencia FAV) (Caron *et al.*, 2017; OMIM, 2023). La principal característica es la hipoplasia asimétrica unilateral o bilateral de las estructuras craneofaciales, que con mayor frecuencia afectan la mandíbula y la oreja (Beleza-Meireles, 2015; Birgfeld y Heike, 2019).

En 1986, fue publicado un artículo con las tasas de prevalencia de microtia en Sudamérica. En este, se evidenció una alta prevalencia en la región andina, siendo esta de dos a cuatro veces más alta que en el resto de la región (8-18 de cada 10.000 nacimientos) (Castilla y Orioli, 1986; Villalba, 2015). Con los resultados de la secuenciación genómica, se han podido identificar algunos componentes genéticos implicados en la fisiopatología como *MYT1*, *SF3B4* y *SF3B2*, entre otros (Luquetti *et al.*, 2020; Timberlake *et al.*, 2021). Así mismo, existen otras causas a tener en cuenta como la exposición prenatal a factores ambientales o epigenéticos de los que se desconoce si afectan otras cascadas moleculares o las ya descritas hasta el momento. Sin embargo, aún es necesario seguir investigando para conocer no solo cada componente sino los roles que desempeñan y cómo su interacción conlleva a un fenotipo tan variado. El objetivo de esta revisión es realizar un recuento de los factores genéticos más relevantes relacionados con la microsomía craneofacial reportados en los últimos 10 años.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para esta revisión de la literatura, se acordó el uso de las siguientes bases de datos: Clinical Key, Wiley Online Library y Pubmed. Se emplearon las palabras clave: “craniofacial microsomnia” “genomic” “genetics”. Se hizo revisión de la literatura en inglés

y con un intervalo de tiempo que abarcó desde el 1 enero de 2012 hasta el 19 de noviembre de 2022. Se obtuvieron 13 artículos en Clinical Key, 92 artículos y capítulos en Wiley Online Library y 36 artículos en Pubmed, en total 141 artículos. Se hizo una revisión manual de título y resumen de todos estos en donde se descartaron los duplicados y las publicaciones que no cumplían con los objetivos de la revisión. Adicionalmente, se incluyeron 14 artículos relevantes que a pesar de no aparecer en los motores de búsqueda, se juzgó que eran necesarios para la comprensión y redacción de este artículo. En total se incluyeron 38 artículos.

## RESULTADOS

### *Microsomía craneofacial y epidemiología*

La CFM fue descrita por primera vez por el médico alemán Carl Ferdinand Von Arlt en 1881 (Chhabra y Chhabra, 2017). Como mencionamos previamente, a lo largo de la historia han surgido términos sinónimos que han descrito esta malformación dentro del gran espectro clínico que abarca. Las denominaciones en el transcurso de los años han sido de esta forma: síndrome de Goldenhar -1952-, displasia óculo-aurículo-ventricular -1963-, microsomía hemifacial por Gorlin y Pindborg (1960-1964) y síndrome facio-aurículo-ventricular -1990- (Gorlin *et al.*, 2001; Lawson *et al.*, 2002; Camacho *et al.*, 2017; Berraquero *et al.*, 2018).

Existe en la literatura revisada un amplio rango de prevalencia, con cifras desde 1:3.000 a 1:45.000 nacidos vivos. Este es un estimado ya que en distintas fuentes se enuncian datos de 1:5.600, 1:26.370 e incluso 1:35.000 nacidos vivos. En Europa se han reportado 3,8 por cada 100.000 nacidos vivos y se estima que en los casos que tienen componente familiar, la prevalencia abarca del 9,5% al 31% (Beleza-Meireles, 2015).

### *Clasificaciones*

Al igual que con las denominaciones, las clasificaciones empleadas en los pacientes con CFM han variado con la historia y descripción de la patología. Esta evolución en las clasificaciones empezó desde la inclusión de algunos hallazgos elementales de dicha condición, hasta ser más detalladas debido al empleo de nueva tecnología como la tomografía axial computarizada. Entre estas clasificaciones, se encuentra, en 1969, el sistema de clasificación de Pruzansky, que describe hipoplasia mandibular (Pruzansky, 1969). Luego, en 1988, Kaban *et al.* realizaron la modificación de ese sistema, en la que se incluyen las deformidades en la articulación temporomandibular. En 1991 se describió la clasificación OMENS; el significado de sus siglas es O: asimetría de

la órbita (*Orbit*), M: hipoplasia mandibular (*Mandible*), E: deformidad en el oído externo (*Ear*), N: compromiso de los nervios (*Nerve*) y S: deficiencia en tejido blando (*Soft Tissue*). Esta clasificación incluía 3 grados de compromiso para cada componente. Este último sistema fue modificado en 1995 para incluir manifestaciones extracraneales. En 2007 se anexó una representación pictográfica y en 2011, se modificó para estandarizar su uso y comprensión en la práctica clínica; OMENS (Véliz *et al.*, 2016; Renkema *et al.*, 2022).

### Fisiopatología

La evidencia científica recopilada hasta la actualidad respecto a CFM, nos ha permitido dilucidar algunos puntos de la vía molecular implicada en esta malformación. Sin embargo, la comprensión de todo el panorama aún es desconocida. Se ha establecido que hay factores de riesgo genéticos y no genéticos que hacen compleja la determinación etiológica (Castilla y Orioli, 1986). Estos factores de riesgo se resumen en tres componentes: la disrupción vascular, el defecto del cartílago de Meckel y la anomalía de las células de la cresta neural craneal. Se plantea que estos factores de riesgo inician afectando un solo componente, pero terminan afectando a todos dada la intrincada relación entre estos. En cuanto a los factores no genéticos que desencadenan la disrupción vascular, se han enumerado los siguientes: la diabetes mellitus, las regiones geográficas de gran altitud, el uso de talidomida, primidona y ácido retinoico (Timberlake *et al.*, 2021; Luo *et al.*, 2023). Específicamente, en el caso de la talidomida y sus derivados con propiedades antiangiogénicas, se da una inhibición del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Dicho factor juega un rol fundamental en el desarrollo de los vasos sanguíneos que rodean el cartílago de Meckel (Kowalski *et al.*, 2020; Luo *et al.*, 2023). Independientemente de los mecanismos moleculares afectados, la exposición a factores teratogénicos provocará una cadena de eventos celulares que altera la expresión genética, y esta, a su vez, traerá cambios en el fenotipo y la funcionalidad de las estructuras (Kowalski *et al.*, 2020; Luo *et al.*, 2023).

Los factores ambientales que tienen efecto en las malformaciones genéticas o incluso que llegan a causar muertes fetales, presentan un reto en su identificación. Esto es debido a que un factor individual puede no ser deletéreo, pero si se combina con otros, puede llegar a causar disrupción en los procesos de desarrollo embrionario (Cuny *et al.*, 2020; Mark, 2022). Un ejemplo de estas interacciones es el nuevo modelo de pleiotropía en la deficiencia de NAD<sup>+</sup> (nicotinamida adenina dinucleótido). La obtención de esta molécula ocurre gracias al metabolismo del L-triptófano a través

de la vía de la quinurenina. Existe la hipótesis de que la deficiencia de NAD<sup>+</sup> es un mecanismo pleiotrópico para múltiples condiciones de malformación, como lo es el complejo extremidad-pared abdominal (LBWC), la pentalogía de Cantrell (POC), el complejo onfalocelo, la extrofia de la cloaca, el ano imperforado y anomalías de la columna vertebral (OEIS), la asociación VACTERL (malformaciones Vertebrales, atresia Anal, anomalías Cardiovasculares, fístula Traqueoesofágica, atresia Esofágica, malformaciones Renales y displasia de las extremidades), el espectro óculo-aurículo-vertebral (OAVS), entre otros (Cuny *et al.*, 2020; Mark, 2022).

Se considera que los posibles mecanismos etiológicos afectan al embrión entre los 30-45 días de gestación. El fenotipo variable está relacionado con la edad embrionaria, la cantidad de procesos celulares implicados y la alteración en la calidad de los componentes afectados (Véliz *et al.*, 2016).

Los factores genéticos implicados en el desarrollo del oído y la mandíbula descritos hasta el momento son: factores de transcripción implicados en la migración y el patrón de las células de la cresta neural (*TFAP2A*, *SIX1*, *SIX5*, *EYA1*, *HOXA10*, *HOXA2*), modificadores de la cromatina (*CHD7*, *KMT2D*, *KDM6A*), factores de crecimiento y sus receptores (*GDF6*, *FGF3*, *FGF10*, *FGFR2*, *FGFR3*), genes que codifican los complejos de pre-replicación de ADN (*ORC1*, *ORC4*, *ORC6*, *CDC6*, *CDT1*), genes implicados en el ensamblaje de ribosomas (*TCOF1*, *POL1RC*, *POL1RD*) y los elementos involucrados en la transcripción del spliceosoma (*EFTUD2*, *TXNL4A*, *SF3B4*, *SF3B*) (Timberlake *et al.*, 2021).

Los grupos de genes y factores ambientales descritos previamente, afectan el desarrollo de las estructuras faciales en diferentes niveles. Para poder tener una mejor perspectiva sobre la disrupción de estos procesos, describiremos a continuación el desarrollo embrionario de las estructuras craneofaciales derivadas del primer y segundo arco faríngeos. La base de la formación embrionaria son las tres capas germinales primarias: ectodermo, mesodermo y endodermo, en el disco trilaminar. A este disco se le denomina de forma diferente debido a su posición anatómica; se llama placa precordial en el extremo craneal y placa cloacal en el extremo caudal. Debido al tema de la revisión, nos enfocaremos en la placa precordial, la cual está formada por la invaginación de la membrana orofaríngea. Esto crea una concavidad en la región central para una estructura clave en la formación de la cara que es el estomodeo. La prominencia frontal se origina por encima del estomodeo en la cuarta semana postovulación y da lugar a las porciones superior y media de la cara. Estas comprenden las áreas entre el labio superior y la frente. Las protuberancias maxilares y nasales se forman debajo de la prominencia frontal y se unen formando una sola

**Tabla 1.** Estructuras embrionarias y craneofaciales desarrolladas. Extraído de Johnson *et al.*, 2011b.

<b>Estructura embrionaria</b>	<b>Desarrollo de componentes craneofaciales</b>
<i>Primer surco faríngeo</i>	Conducto auditivo externo
<i>I Arco faríngeo (AF)</i>	Mandíbula Músculos de la masticación V par craneal (V2 y V3) Martillo y yunque
<i>Bolsa de I arco faríngeo</i>	Trompa de Eustaquio Cavidad timpánica Celdillas mastoideas
<i>Segundo surco faríngeo</i>	Seno cervical de his
<i>II arco faríngeo</i>	Músculos de la expresión facial Cuerpo y cuernos menores del hioides Estribo VII y VIII par craneal
<i>Bolsa del II arco faríngeo</i>	Amígdala palatina

estructura. De esta proceden los seis arcos mesodérmicos que están separados entre sí, en la parte externa, por hendiduras branquiales revestidas por endodermo (surcos) y, en la parte interna, por bolsas faríngeas revestidas por ectodermo (Johnson *et al.*, 2011).

El primer surco faríngeo da origen al conducto auditivo externo, el primer arco faríngeo a la mandíbula, los músculos de la masticación, el V par craneal (V2 y V3) y al martillo y el yunque. La bolsa del primer arco faríngeo da lugar a la trompa de Eustaquio, la cavidad timpánica y las celdillas mastoideas. El segundo surco faríngeo forma el seno cervical de his, el segundo arco faríngeo forma a los músculos de la expresión facial, cuerpo y cuernos menores del hioides, el estribo, el VII y VIII par craneal y la bolsa a la amígdala palatina (Johnson *et al.*, 2011) (Tabla 1).

La segregación de células de la cresta neural es fundamental para evitar fusiones de los elementos ectodérmicos y mesenquimales. Así mismo, esta separación también se da para impedir la mezcla de células de la cresta neural con diferentes elementos estructurales. Este aislamiento migratorio hace que cada arco faríngeo esté constituido en el centro por tejido mesenquimatoso específico el cual tendrá en su parte externa, ectodermo superficial y en su parte

interna, tejido del endodermo. El núcleo de cada arco faríngeo contiene células de la cresta neural que migran a lo largo de los otros arcos, ayudando así a formar los componentes musculares, arteriales y nervios craneales, característicos de cada arco (Passos-Bueno *et al.*, 2009; Johnson *et al.*, 2011).

A continuación, se hará un desglose de los componentes genéticos relacionados con la fisiopatología que fueron mencionados anteriormente. Para comenzar, expondremos los fenómenos genéticos implicados en la inducción del desarrollo del oído. Estos están mediados por la notocorda, el mesodermo paraxial y el romboencéfalo. Este último presenta un engrosamiento denominado placoda ótica. El gen *TFAP2A*, está implicado en las vías de señalización de *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP) y Wnt. Estas vías afectan el eje anteroposterior, induciendo la formación de diversas estructuras, entre ellas, el romboencéfalo. Variaciones en *TFAP2A* pueden influir en la expresión de genes de la vía BMP, alterando la señalización y llevando a malformaciones en la cresta neural. Aquí también hay relación con el gen *EYA1* y este interviene en la formación de la placoda ótica. Mutaciones en *EYA1*, que es regulado por la vía Wnt, podrían afectar la diferenciación y migración celular en la placoda ótica (Polevoy *et al.*, 2019).

La vía BMP tiene varios reguladores en su cascada de señalización, es por esto que el fenotipo puede ser variable. Por ejemplo, en el caso de verse comprometido el gen *HOXA2*, la formación del paladar puede verse afectada. La regulación de BMP por genes como *HOXA2* puede ser crítica. (Lyyanar *et al.*, 2017; Polevoy *et al.*, 2019).

El gen *ORC1* se vería implicado en el proceso de hipoplasia, ya que su deficiencia se relaciona con la dificultad en la entrada en la fase S del ciclo celular y su progresión en el mismo. La afectación sucede en la replicación del ADN y el crecimiento celular. Al pasar esto último, se impide el crecimiento de las estructuras en una etapa de rápida proliferación celular como lo es el desarrollo embrionario. Debido a su papel en los procesos mencionados anteriormente, la deficiencia de *ORC1* tiene impacto en la variabilidad fenotípica de la CFM ya que perjudica a diversos componentes craneofaciales en distintas etapas de su formación. El acoplamiento adecuado entre este gen y otras vías es esencial para conservar el balance en la intrincada red de regulación de los procesos de desarrollo (Stiff *et al.*, 2013).

Los genes *CDC6* y *CDT1* forman un complejo que se torna vital para el inicio del proceso de replicación del ADN y el ensamblaje de las ADN helicasas en el complejo de replicación. Si existen daños en su regulación y expresión, el ADN se torna inestable y puede producir mutaciones que se verán reflejadas en el fenotipo. Dichas mutaciones pueden darse en genes clave para el desarrollo propicio de las estructuras faciales y sus anexos, provocando así los cambios fenotípicos vistos en la CFM (Pozo y Cook, 2016).

Por otro lado, *FTCHD7* es fundamental para la activación del circuito transcripcional de la cresta neural que hace parte de la migración. Al verse esta última comprometida, se afectan estructuras mesenquimatosas como cartílagos y huesos faciales (OMIM, 2022a).

Para continuar, es también de importancia resaltar el papel de los factores epigenéticos que se ven implicados en el proceso de empaquetamiento del ADN. Por ejemplo, los genes *KMT2D* y *KDM6A* se encuentran implicados en los procesos de metilación y desmetilación, respectivamente. Esto quiere decir que afectan la represión o favorecen la expresión génica relacionada al control de la histona H3. Las modificaciones en la regulación de esta histona impactan la configuración de la cromatina y la expresión o supresión de genes relacionados con las estructuras faciales (OMIM, 2022b, OMIM, 2022c).

En la gama de genes implicados en el ensamblaje de ribosomas, *POL1RCy* *POL1RD* se encargan de codificar las RNA polimerasas I y III. Estas enzimas se encargan del proceso de transcripción del ARN y su posterior traducción a proteínas. Debido a que la síntesis de estas

estructuras es de vital importancia para la diferenciación y proliferación celular, si hay anomalías en el ensamblaje ribosomal, puede haber deficiencias parciales o totales en el crecimiento de los componentes craneofaciales en la etapa embrionaria (OMIM, 2022d).

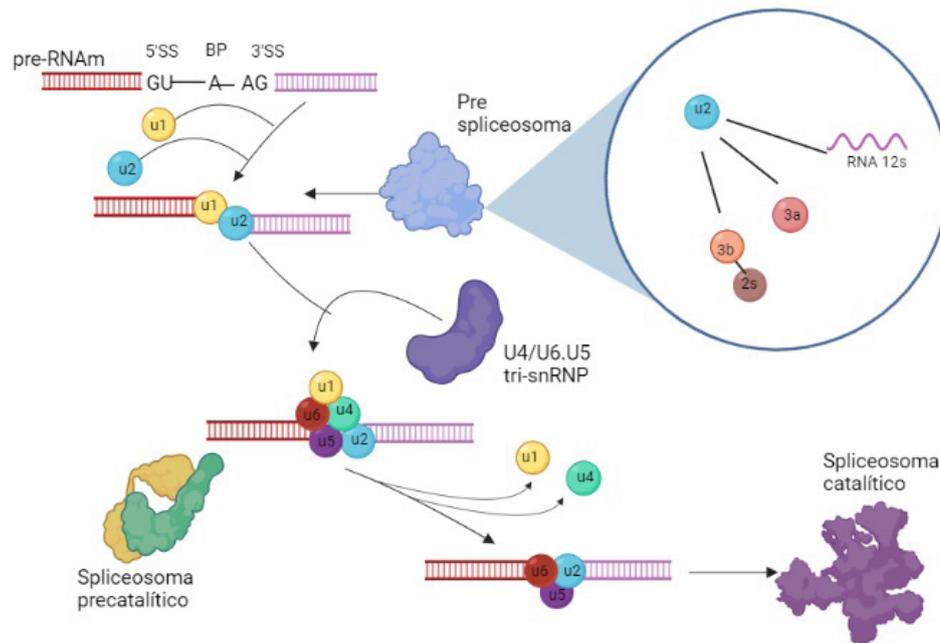
El gen *GDF6* es parte de la familia del factor transformante beta, el cual se ve involucrado en el desarrollo coclear. Su rol ayuda en la diferenciación de las células indispensables de la audición. De la misma manera, el *FGF3* es parte de otra gran familia de factores de crecimiento que se ven implicados en la formación de estructuras de oído interno. Esto se logra ya que dicho gen participa tanto en la diferenciación como en la proliferación de las células auditivas. Si alguno de estos genes mencionados se ve afectado, puede verse comprometido el fenotipo de dichas estructuras craneofaciales (Bademci *et al.*, 2020; OMIM, 2022e).

Como se logra observar, hay varios genes implicados en la formación del oído y sus estructuras. Sin embargo, hay tres roles principales en los cuales se pueden agrupar. Primero, la replicación y crecimiento celular, segundo, la variabilidad fenotípica y, por último, la interdependencia y regulación entre las vías y los genes. Esto muestra por qué es uno de los componentes faciales más afectados en la clínica de CFM y por lo cual existe mayor evidencia.

Con respecto al papel del spliceosoma en la fisiopatología, se ha visto que, en modelos murinos, si se altera la expresión de genes como *SF3B2* y *SF3B4*, hay disrupción del desarrollo de la cresta neural. Cuando este proceso se ve alterado, principalmente afecta el primer y segundo arcos faríngeos, se evidencia compromiso en el desarrollo adecuado de estructuras como el oído externo y la mandíbula (Stiff *et al.*, 2013; Timberlake *et al.*, 2021).

El complejo SF3B está conformado por el spliceosoma principal que a su vez se compone de U1 y U2. Estos son componentes fundamentales del ensamblaje y desensamblaje del complejo SF3B. El primer paso es la interacción entre U1, U2 y el preARN mensajero (pre-ARNm). U1 y U2 son cada uno un complejo de ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) y la interacción con pre-ARNm conlleva a la formación del complejo A o pre-spliceosoma. Posteriormente, se une el tri-snRNP (U4/U5.U6), dando lugar al complejo B o spliceosoma pre catalítico. Una vez se escinden los componentes U4 y U1, el spliceosoma se activa y ocurren otros cambios hasta la conformación del complejo C o spliceosoma catalítico. Esto finalmente, lleva a la consolidación del pos spliceosoma, dando lugar al corte y empalme con la obtención del intrón y RNPm (Lee y Rio, 2015; OMIM, 2022d).

Como resultado del proyecto de caracterización de microsomía hemifacial en la región andina, desde 2021 se postula la necesidad de incluir a *SF3B2* en los paneles



**Figura 1.** Formación del spliceosoma, Extraído de Lee y Rio, 2015.

El primer paso es la interacción entre U1, U2 y el preARN mensajero (pre-ARNm). U1 y U2 son cada uno un complejo de ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) y la interacción con pre-ARNm conlleva a la formación del complejo A o pre-spliceosoma. Posteriormente, se une el tri-snrNP (U4/U5/U6), dando lugar al complejo B o spliceosoma pre catalítico. Una vez se escinden los componentes U4 y U1, el spliceosoma se activa y ocurren otros cambios hasta la conformación del complejo C o spliceosoma catalítico. Leyenda: U: subunidad, BP: pares de bases, RNA 12S: subunidad ribosomal 12S; 2s, 3a, 3b: componente de U2.

genéticos de pacientes afectados con CFM (Timberlake *et al.*, 2021). La explicación fisiopatológica es la siguiente. En caso de haploinsuficiencia de *SF3B2*, se verá afectado el primer paso del ensamblaje del complejo A o pre spliceosoma. La alteración se ve concretamente en U2 ya que el gen *SF3B2* codifica para la subunidad dos del complejo proteico del factor de *splicing* 3b. Este último es uno de los tres componentes de U2, los otros componentes son el factor de *splicing* 3a y la unidad de RNA 12S. Al no conformarse en cantidades suficientes, como fisiológicamente se espera, no puede interactuar con el complejo U1 y pre-ARNm, conocido como pre-spliceosoma o complejo B, viéndose considerablemente afectada la producción de proteínas funcionales (Lee y Rio, 2015; NIH, 2022) (Figura 1).

Como consecuencia de lo mencionado anteriormente, hay exones aberrantes que usualmente se eliminan antes del *splicing* (ie. se consideran aberrantes porque tienen codones de terminación prematura). Si se conservan estos exones, se vería afectada la producción proteica y, por lo tanto, se termina comprometiendo la expresión génica de tejidos específicos y en este caso el oído externo y mandíbula (Lee y Rio, 2015; NIH, 2022).

## DISCUSIÓN

Una vez realizada esta revisión y teniendo en cuenta los componentes estudiados hasta el momento en la fisiopatología de la CFM, se dilucida la complejidad del proceso de formación de las estructuras originadas de la placa precordial.

Los componentes genéticos y no genéticos terminan afectando el desarrollo del primer y segundo arcos faríngeos y, por ende, las diferentes estructuras faciales (Tabla 1). Con respecto a la alteración del genotipo, esto también depende de factores ambientales externos como la diabetes mellitus, el uso de talidomida y ácido retinoico, etc. Si bien aún se desconoce el porcentaje exacto de la contribución al proceso fisiopatológico, se considera que se debe de ahondar más sobre este tema. Al ser estos factores mencionados considerados como modificables, tanto pacientes como profesionales pueden estar más sensibilizados y conocerlos (Johnson *et al.*, 2011; Timberlake *et al.*, 2021).

Las estructuras mesenquimatosas del oído y la mandíbula se ven perjudicadas en diversas formas y grados. El nivel de afección cambia según lo temprano

o tarde que haya ocurrido la injuria en el desarrollo embrionario y varía según el número de factores genéticos implicados. Los factores que se pueden ver alterados son: las variantes de los factores de transcripción implicados en la migración y el patrón de las células de la cresta neural, los modificadores de la cromatina, los factores de crecimiento y sus receptores, genes que codifican los complejos de pre-replicación de ADN, genes implicados en el ensamblaje de ribosomas y los elementos involucrados en la transcripción del spliceosoma. Dichos factores tendrán un papel determinante en la severidad del fenotipo y el espectro clínico (Johnson *et al.*, 2011; Lee y Rio, 2015; Pozo y Cook, 2016; Polevoy *et al.*, 2019; Bademci *et al.*, 2020; Timberlake *et al.*, 2021; NIH, 2022; OMIM, 2022b; OMIM, 2022c; OMIM, 2022d; OMIM, 2022e).

En conclusión, en los últimos años se han visto resultados de investigaciones iniciadas hace más de 10 años. Aunque aún no se comprende en la totalidad la fisiopatología, gracias a los aportes de cada investigador se ha logrado avanzar hacia una formulación parcial de los eventos. Se debe continuar investigando para comprender la totalidad de este intrincado proceso patológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bademci G., Abad C., Cengiz F.B., Seyhan S., Incesulu A., Guo S., Fitoz S., Atli E.I., Gosstola N.C., Demir S., Colbert B.M., Seyhan G.C., Sineni C.J., Duman D., Gurkan H., Morton C.C., Dykxhoorn D.M., Walz K., Tekin M. (2020) Long-range cis-regulatory elements controlling GDF6 expression are essential for ear development. *J. Clin. Invest.* 130: 4213-4217.
- Beleza-Meireles A., Hart R., Clayton-Smith J., Oliveira R., Falcão Reis C., Venâncio M., Ramos F., Sá J., Ramos L., Cunha E., Pires L.M., Marques Carreira I., Scholey R., Wright R., Urquhart J.E., Briggs T.A., Kerr B., Kingston H., Metcalfe K., Donnai D., Newman W.G., Saraiva J.M., Tassabehji M. (2015) Oculo-auriculo-vertebral spectrum: Clinical and molecular analysis of 51 patients. *Eur. J. Med. Genet.* 58: 455-465.
- Berraquero D., Redondo M., Romance A.L., Wucherpfening B., Zarco A. (2018) Microsomía craneofacial: diagnóstico, clasificación clínica y planificación terapéutica. *Ortod. Esp.* 56: 49-61.
- Birgfeld C., Heike C. (2019) Craniofacial Microsomia. *Clin. Plast. Surg.* 46: 207-221.
- Camacho S.M., Pabón A.M., Hernández J.A. (2017) Dentofacial characteristics of patients with hemifacial microsomia. A literature review. *Rev. Estomatol.* 22: 46-50.
- Caron C.J.J.M., Pluijmers B.I., Wolvius E.B., Looman C.W.N., Bulstrode N., Evans R.D., Ayliffe P., Mulliken J.B., Dunaway D., Padwa B., Koudstaal M.J. (2017) Craniofacial and extracraniofacial anomalies in Craniofacial Microsomia: A multicenter study of 755 patients. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 45: 1302-1310.
- Castilla E.E., Orioli I.M. (1986) Prevalence rates of microtia in South America. *Int. J. Epidemiol.* 15: 364-368.
- Chhabra N., Chhabra A. (2017) Hemifacial Microsomia: Clinicoradiological Insight and report of a case. *Ethiop. J. Health Sci.* 27: 91-94.
- Cuny H., Rapadas M., Gereis J., Martin E.M.M.A., Kirk R.B., Shi H., Dunwoodie S.L. (2020) NAD deficiency due to environmental factors or gene-environment interactions causes congenital malformations and miscarriage in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 117: 3738-3747.
- Gorlin R.J., Cohen M.M., Hennekam R.C. (2001) Syndromes of the head and Neck. Oxford University Press, Oxford, Reino Unido.
- Heike C.L., Hing A.V., Aspinall C.A., Bartlett S.P., Birgfeld C.B., Drake A.F., Pimenta L.A., Sie K.C., Urata M.M., Vivaldi D., Luquetti D.V. (2013) Clinical care in craniofacial microsomia: A review of current management recommendations and opportunities to advance research. *AJMG.* 163: 271-282.
- Heike C., Wallace E., Speltz M., Siebold B., Werler M., Hing A., Birgfeld C., Collett B., Leroux B., Luquetti D. (2016) Characterizing facial features in individuals with Craniofacial Microsomia: A systematic approach for clinical research. Part A *Clin. Mol. Teratol.* 106: 915-926.
- Johnson J.M., Moonis G., Green G.E., Carmody R., Burbank H.N. (2011a) Syndromes of the first and second branchial arches, part 2: syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 32: 230-237.
- Johnson J.M., Moonis G., Green G.E., Carmody R., Burbank H.N. (2011b) Syndromes of the first and second branchial arches, part 1: embryology and characteristic defects. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32: 14-19.
- Kaban L.B., Moses M.H., Mulliken J.B., (1988) Surgical correction of hemifacial microsomia in the growing child. *Plast Reconstr Surg.* 82(1):9-19.
- Kowalski T.W., Gomes J.D.A., Garcia G.B.C., Fraga L.R., Paixao-Cortes V.R., Recamonde-Mendoza M., Sanseverino M.T.V., Schuler-Faccini L., Vianna F.S.L. (2020) CRL4-Cereblon complex in Thalidomide Embryopathy: a translational investigation. *Sci. Rep.* 10: 851.
- Lawson K., Waterhouse N., Gault, D.T., Ng R., Calvert M.L. (2002) Is hemifacial microsomia linked to multiple maternities? *BJPS.* 55: 474-478.
- Lee Y., Rio D.C. (2015) Mechanisms and regulation of alternative pre-mRNA splicing. *Annu. Rev. Biochem.* 84: 291-323.
- Luo S., Sun H., Bian Q., Liu Z., Wang X. (2023) The etiology, clinical features, and treatment options of hemifacial microsomia. *Oral Dis.* 29: 2449-2462.
- Luquetti D.V., Heike C.L., Zarante I., Timms A.E., Gustafson J., Pachajoa H., Porrás-Hurtado G.L., Ayala-Ramírez P., Duenas-Roque M.M., Jiménez N., Ibanez L.M., Hurtado-Villa P. (2020) myt1 role in the microtia-Craniofacial Microsomia Spectrum. *Mol. Genet. Genomic Med.* 8: e1401.
- Lyyanar P.P.R., Nazarali A.J. (2017) Hoxa2 Inhibits Bone Morphogenetic Protein Signaling during Osteogenic Differentiation of the Palatal Mesenchyme. *Front. Physiol.* 8: 929.
- Mark P.R. (2022) NAD+ deficiency in human congenital malformations and miscarriage: A new model of pleiotropy. *Am. J. Med. Genet. A.* 188: 2834-2849.
- NIH (2022) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10992> (Accessed November 2022)
- OMIM (2023) <https://www.omim.org/entry/164210> (Accessed January 2023)
- OMIM (2022a) <https://www.omim.org/entry/608892> (Accessed November 2022)
- OMIM (2022b) <https://www.omim.org/entry/602113> (Accessed November 2022)
- OMIM (2022c) <https://omim.org/entry/300128> (Accessed November 2022)

- OMIM (2022d) <https://www.omim.org/entry/610060> (Accessed November 2022)
- OMIM (2022e) <https://omim.org/entry/164950> (Accessed November 2022)
- Passos-Bueno M.R., Ornelas C.C., Fanganiello R.D. (2009) Syndromes of the first and second pharyngeal arches: A review. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 149A: 1853–1859.
- Polevoy H., Gutkovich Y.E., Michaelov A., Volovik Y., Elkouby Y.M., Frank D. (2019) New roles for Wnt and BMP signaling in neural anteroposterior patterning. *EMBO Rep.* 20: e45842.
- Pozo P., Cook J. (2016) Regulation and function of CDT1; a key factor in cell proliferation and genome stability. *Genes.* 8: 2.
- Pruzansky S., (1969) Not all dwarfed mandibles are alike. *Birth Defects Orig Artic Ser* 5:120–9.
- Renkema R.W., Caron C.J.J.M., Heike C.L., Koudstaal M.J. (2022) A decade of clinical research on clinical characteristics, medical treatments, and surgical treatments for individuals with craniofacial microsomia: What have we learned? *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 75: 1781–1792.
- Stiff T., Alagoz M., Alcantara D., Outwin E., Brunner H.G., Bongers E.M., O'Driscoll M., Jeggo P.A. (2013) Deficiency in origin licensing proteins impairs cilia formation: implications for the aetiology of Meier-Gorlin syndrome. *PLoS Genet.* 9:e1003360.
- Timberlake A.T., Griffin C., Heike C.L., Hing A.V., Cunningham M.L., Chitayat D., Davis M.R., Doust S.J., Drake A.F., Duenas-Roque M.M., Goldblatt J., Gustafson J.A., Hurtado-Villa P., Johns A., Karp N., Laing N.G., Magee L., Mullegama S.V., Pachajoa H., Luquetti D.V. (2021) Haploinsufficiency of SF3B2 causes Craniofacial Microsomia. *Nat. Commun.* 12: 1–11.
- Véliz MS., Agurto VP., Leiva VN. (2016) Microsomía hemifacial. Revisión de la Literatura. *Revista Facultad De Odontología,* 27(2): 404-425.
- Villalba M.I., Campaña H., Scala S.C., Pawluk M.S., López-Camelo J.S. (2015) Riesgo de anomalías congénitas en Grupos étnicos De Sudamérica. *RAAB.* 17: 1514-7991.