



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



TEMA PEDIÁTRICO

Microtia-atresia: aspectos clínicos, genéticos y genómicos



Mónica Aguinaga-Ríos^a, Sara Frías^b, Diego J. Arenas-Aranda^c
y Verónica Fabiola Morán-Barroso^{d,*}

^a Departamento de Genética y Genómica Humana, Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F., México

^b Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México

^c Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

^d Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México

Recibido el 31 de julio de 2014; aceptado el 5 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Microtia;
Atresia;
Conducto auditivo;
Malformación
congénita;
Disfunción auditiva

Resumen En México, la microtia presenta una prevalencia de 7.37/10,000 recién nacidos, la cual es más alta que la reportada en otras poblaciones; por ejemplo, en Estados Unidos es de 2-3/10,000 recién nacidos. Se define como la malformación congénita del oído externo caracterizada por un pabellón auricular pequeño y con alteración en su forma. Se observa más frecuentemente de manera unilateral de lado derecho y en varones, y puede presentarse como defecto aislado o asociada con otras alteraciones como atresia y estenosis del conducto auditivo. Representa una de las principales causas de atención en la consulta externa del departamento de genética de instituciones de tercer nivel.

Se considera como una malformación mayor con profundas repercusiones en la función auditiva, y que requiere de una atención multidisciplinaria. En una minoría de casos ha sido posible identificar una causa puramente genética o puramente ambiental, ya que en la mayoría la presentación es multifactorial. Debido a la importancia que representa esta alteración para los diferentes servicios de salud en México, es importante que se conozcan sus bases clínicas, moleculares y hereditarias.

© 2014 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vfmoran@himfg.edu.mx (V.F. Morán-Barroso).

KEYWORDS

Microtia;
Atresia;
External auditory
canal;
Congenital
malformation;
Auditory
abnormalities

Microtia-atresia: clinical, genetic and genomic aspects

Abstract Mexico has a prevalence of microtia of 7.37/10,000 (newborns), 3 times higher than the prevalence reported in other populations (USA 2-3/10,000). Microtia is defined as a congenital malformation of the external ear characterized by a small auricular lobe with an abnormal shape. It is more often unilateral and on the right side. Males are more frequently affected than females. It can occur as an isolated defect or can be associated with other abnormalities such as stenosis of the external auditory canal. In three of the main pediatric hospitals in Mexico, microtia is among the most important causes of attendance in the Genetics Department. Microtia-atresia must be considered as a major malformation with important repercussions in hearing function requiring multidisciplinary medical care in order to limit the disability associated and to provide genetic counseling.

Its etiology is complex. Only in a minor number of cases it has been possible to identify a main genetic component (as in monogenic presentations) or a main environmental cause (as in fetal alcohol syndrome or pregestational diabetes). In most cases this malformation is multifactorial. Due to the relevance that the frequency of microtia atresia has in different health services in Mexico, it is important that all medical professionals are aware of its clinical, molecular and inherited characteristics.

© 2014 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

1. Introducción

La microtia (OMIM 600674, OMIM 251800)^a se define como una malformación del oído externo caracterizada por un pabellón auricular pequeño y con alteración en su forma. Esta malformación engloba un amplio espectro clínico de anomalías auriculares que difieren en cuanto a su gravedad, desde anomalías menores hasta la completa ausencia del pabellón auricular o anotia¹. Su presentación es un problema de salud pública debido a su alta prevalencia y a las secuelas psicosociales que presentan los pacientes.

2. Prevalencia

Estudios poblacionales realizados en algunos países de Europa y en Estados Unidos muestran una prevalencia entre 0.83 y 4.34 por 10,000 nacimientos²⁻⁶. Otros estudios realizados en Estados Unidos han reportado consistentemente variaciones étnicas, con una mayor prevalencia entre los individuos de origen asiático japonés (3:1) de las Islas del Pacífico y en población de origen latinoamericano (7:1); en la población de los indios Navajo se ha reportado una prevalencia de 1 en 1,200⁷. En México, el Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas ha reportado una prevalencia de 7.37/10,000 nacidos vivos y muertos durante el periodo 1978-2010, mientras que otros autores han reportado 1:1,500 recién nacidos vivos^{8,9}.

En los centros hospitalarios de tercer nivel esta malformación se encuentra dentro de las primeras causas de atención en la consulta externa. Durante el periodo de 2006 a 2010 se atendieron 499 casos en el Hospital Infantil de

México Federico Gómez y 318 en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI. Entre 2002 y 2006 se identificaron, al menos, 19 casos familiares. En el Instituto Nacional de Rehabilitación se han reportado 149 casos (Departamentos de Bioestadística y Archivo Clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez y Dra. María Antonieta Araujo Solís, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI, Quinta Reunión de Investigación Pediátrica^{9,10}). Para contextualizar estas cifras en relación con la alta frecuencia de consulta por microtia-atresia en nuestra población, pueden compararse con la frecuencia reportada en el Registro de Anormalidades Congénitas de Hungría¹¹, el cual identificó un total de 980 casos en un periodo de 17 años (1980-1996), con una prevalencia de 0.46 por 1,000 nacimientos.

La microtia-atresia se presenta de manera más frecuente de forma unilateral (79-93%) y del lado derecho (60%). Ocurre de manera predominante en el sexo masculino y se encuentra asociada con atresia o estenosis del conducto auditivo externo (55-93%). Más del 80% de los pacientes presentan hipoacusia conductiva del lado afectado¹¹⁻¹⁴.

Una gran proporción de pacientes con microtia bilateral (20-60%) presentan anomalías asociadas⁶. Los defectos congénitos que con mayor frecuencia se observan son alteraciones vertebrales, macrostomía, hendiduras faciales, asimetría facial, alteraciones renales, defectos cardiacos, microoftalmia, holoprosencefalia y polidactilia^{1,2,15,16}. Muchas de estas alteraciones se observan también en el espectro facio-aurículo-vertebral. Algunos autores consideran la microtia como la expresión mínima de esta entidad^{8,9}.

Diferentes estudios indican que la herencia mendeliana es más común en los casos sindrómicos y familiares, mientras que las causas poligénicas o multifactoriales son más probables en los casos esporádicos. Han sido descritos diferentes factores de riesgo, como el efecto de las alteraciones en los niveles de glucosa en la diabetes pregestacional mal controlada; también existe evidencia de que la exposición a

^a Online Mendelian Inheritance in Man. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

ciertos medicamentos, como micofenolatorretinoides y talidomida, ocasiona microtia¹⁷⁻¹⁹. Debe considerarse que la acción de estos factores no es única, sino un evento multifactorial en el que el medio ambiente interactúa con el genoma.

3. Clasificación clínica

En 1926, Hermann Marx publicó el primer sistema de clasificación para las anomalías congénitas del oído externo, que es uno de los más utilizados en la actualidad²⁰. Desde entonces, diferentes clasificaciones han sido propuestas basadas en el aspecto quirúrgico y embriológico de la lesión²¹. La mayoría de los clínicos utilizan el sistema de clasificación de Hunter (fig. 1), el cual se describe a continuación²².

- Tipo I. Pabellón auricular pequeño que conserva todos sus componentes anatómicos, pero la longitud es de 2DE por debajo de la media.
- Tipo II. Tejido residual de cartílago vertical con presencia de algunas estructuras del pabellón auricular y con una longitud mayor a 2DE por debajo de la media.
- Tipo III. Masa de tejido irregular sin parecido al pabellón auricular.
- Tipo IV. Ausencia del pabellón auricular.

Esta clasificación es utilizada por los diferentes especialistas relacionados con la atención de los pacientes como parte del abordaje clínico de la microtia. Cada caso es particular y tendrá sus propios requerimientos de atención dependiendo del tipo de lesión, si es uni- o bilateral o si se considera que puede ser aislada o sindrómica. A criterio médico deberán descartarse alteraciones a nivel vertebral, renal y oftalmológico, así como realizar pruebas de audición. Además, en los casos unilaterales y si se tiene un oído sano, deberán seguirse cuidadosamente las

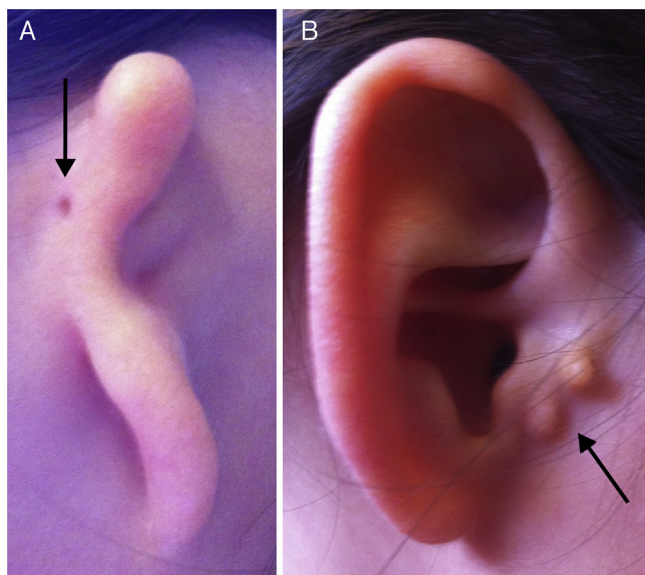


Figura 1 Tipos de microtia-atresia. A) Tipo III con hoyuelo auricular (flecha). B) Tipo I con apéndices preauriculares (flecha).

indicaciones para que este se mantenga sin daño: disminuir los riesgos de infecciones frecuentes o la exposición a ototóxicos, como algunos antibióticos, que podrían dañar la audición que se hubiese conservado, entre otros. Una vez que el paciente se encuentre en condiciones óptimas de salud y crecimiento, podría considerarse un procedimiento de cirugía que reconstruya el pabellón auricular. Pero se debe insistir, dependiendo del caso. Cuando se ha establecido también si existen antecedentes heredofamiliares, si hubo exposición a posibles teratógenos, etcétera, debe darse asesoramiento genético. Por las razones expuestas, en estos casos se requiere del trabajo coordinado de pediatras, genetistas, cirujanos plásticos, audiólogos, otorrinolaringólogos, oftalmólogos y psicólogos, entre otros especialistas.

4. Bases embriológicas

La unión de la primera bolsa y hendidura faríngeas con el tejido circundante de los arcos faríngeos I y II forma las estructuras del oído medio y externo. Los arcos faríngeos están compuestos por células mesenquimatosas de origen mesodérmico y células de la cresta neural. Las estructuras del oído interno derivan del ectodermo superficial. El conducto auditivo externo se forma por la invaginación de la primera hendidura faríngea, mientras que el ectodermo de la hendidura forma el epitelio del conducto. El pabellón auricular se forma a partir de seis montículos auriculares provenientes del tejido de los arcos faríngeos I y II. Estos rodean la hendidura faríngea y contribuyen a componentes específicos del mismo²³.

Inicialmente, estas estructuras se fusionan en la región del cuello y ascienden a la altura de los globos oculares debido al crecimiento mandibular. Su desarrollo comienza en la quinta semana de gestación y se completa a las 12 semanas. La migración de los pabellones auriculares hasta su localización normal se presenta hasta las 20 semanas. Diferentes moléculas de señalización y proteínas se encuentran involucradas en los procesos morfogénéticos y de diferenciación del pabellón auricular²⁴.

5. Asociación con entidades sindrómicas

Parte de la complejidad del estudio de la microtia-atresia se debe a que solo en una minoría de casos es posible identificar una causa puramente genética (en las presentaciones monogénicas) o puramente ambiental; en la mayoría de los casos se establece una etiología multifactorial. El que, en ocasiones, se asocie con entidades sindrómicas tiene importantes implicaciones en el manejo, tratamiento y asesoramiento genético de los pacientes^{10,25}.

Entre las entidades clínicas en que más frecuentemente se puede presentar la microtia-atresia como parte del efecto pleiotrópico de los síndromes se consideran el espectro óculo-aurículo-vertebral, el síndrome de Treacher-Collins y el síndrome velocardiocardiofacial asociado a la delección 22q11.2, entre otros.

El espectro óculo-aurículo-vertebral (OMIM 164210)^a presenta una variabilidad de expresión que comprende desde la microsomía hemifacial y el síndrome de Goldenhar hasta la secuencia facio-aurículo-vertebral. Esta alteración involucra a los derivados del primero y segundo arcos branquiales

y presenta alteraciones craneofaciales, cardíacas, vertebrales y del sistema nervioso central. Presenta malformación unilateral del pabellón auricular y malformación facial del mismo lado afectado, además de quistes dermoides epibulbares. Entre los genes asociados con la presentación de este síndrome se han estudiado el gen *GSC*, aunque no se han encontrado mutaciones, y el gen *BAPX1*, el cual podría causar las malformaciones debido a las alteraciones en su regulación epigenética²⁶. En su mayoría se trata de casos esporádicos, pero existen reportes familiares que hacen suponer, en algunos casos, el riesgo de un patrón de herencia autosómica dominante. En consecuencia, el riesgo de recurrencia sería del 50% para los hijos con un padre afectado.

El síndrome de Treacher-Collins-1 (OMIM 154500)^a se caracteriza por fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, coloboma de párpado, micrognatia, microtia, hipoplasia de cigomáticos y macrostomía. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante. Es causado principalmente por mutaciones en el gen *TCOF1* en 5q32, así como en los genes *POLR1D* en 13q12.2 y *POLR1C* en 6p22.3, en el 9% de los casos²⁷⁻²⁹.

El síndrome velocardiofacial (OMIM 192430)^a, asociado con la del (22q11.2), presenta más de 180 características clínicas. Esta delección también se ha asociado con el síndrome de DiGeorge y con alteraciones cardíacas conotruncuales. Si bien la delección típica comprende más de 30 genes, el gen *TBX1*, en particular, ha sido identificado como importante en el desarrollo del oído³⁰⁻³². Aunque la mayor parte de los casos que se presentan son *de novo*, debe descartarse la presencia de la delección en los padres. Dada la pérdida de una de las regiones cromosómicas de 22q11.2, existe un riesgo de recurrencia del 50% para los descendientes de un afectado.

Los síndromes mencionados no son los únicos en los que se ha reportado microtia-atresia en un alto porcentaje de los casos. Otros ejemplos son el síndrome branquio-oto-renal y el síndrome de CHARGE. En una familia de ascendencia iraní con segregación autosómica recesiva se ha reportado microtia bilateral, alteraciones de audición y paladar hendido. Por medio del análisis de asociación de genoma completo (*Genome Wide Association Study*) se identificó el gen responsable en 7p14.3, donde se encuentra el grupo de genes *HOXA*. Estos genes codifican para factores de transcripción y se ha demostrado una mutación en el gen *HOXA2*¹⁰.

De acuerdo con lo anterior, la etiología de la microtia-atresia ha sido relacionada con entidades con patrón de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, multifactorial, así como con alteraciones en el número de copias de posibles genes involucrados, como lo sugiere su presencia en las trisomías 13, 18 y 21, y en otras alteraciones cromosómicas desbalanceadas (por ejemplo, en las delecciones parciales de 5p, 18p, 18q y 22q11.2).

Resulta prometedora la identificación de genes relacionados con la presentación de la microtia-atresia en formas sindrómicas, ya que lleva a la consideración de que estos genes desempeñan un papel en el desarrollo normal del oído para formar una estructura tan compleja, como los pabellones auriculares, y en la preservación de la función de la audición. Las alteraciones en estos genes o en sus interacciones pueden dar lugar a la presentación de

la malformación. Debido a lo anterior, es evidente que se requiere de nuevas tecnologías, como la ya mencionada *Genome Wide Association Study*, para identificar los genes responsables y los productos proteicos o reguladores que estos tengan en momentos específicos del desarrollo embrionario, y su interacción con el ambiente y el genoma. Por ello, es importante considerar los aspectos genéticos, donde se estudian genes específicos identificados como causantes individuales de algunos tipos de microtia-atresia, y los aspectos genómicos, donde se analiza al genoma en su conjunto para establecer las causas posibles de la microtia-atresia.

6. Genómica de la microtia-atresia

Como se ha mencionado antes, la microtia/anotia se puede encontrar como una entidad aislada o asociada con síndromes. Cuando es sindrómica, generalmente es parte de un patrón específico de múltiples malformaciones congénitas, y la entidad completa se puede asociar con los siguientes factores: 1) exposición a factores teratogénicos, como embriopatía diabética, diversos agentes teratogénicos, como la isotretinoína, un derivado del ácido retinoico, o la talidomida; 2) mutaciones mayores en genes únicos; por ejemplo, el síndrome de Treacher-Collins, con mutación en el gen *TCOF1* (tabla 1)³⁴⁻⁵². En este contexto, se han reportado más de 20 síndromes relacionados con la presencia de microtia⁵³. Y finalmente, 3) el cambio en el número de copias, que puede involucrar trisomías de autosomas, aberraciones cromosómicas estructurales desbalanceadas y cambios en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés, *copy number variation*) patológicos.

Cuando se trata de mutaciones de un solo gen, existe agregación familiar y se observan diversas formas de herencia mendeliana, autosómica recesiva, autosómica dominante y ligada al cromosoma X. También se debe considerar que las alteraciones en cualquiera de los genes involucrados que conducen a la generación de microtia no se limitan al cambio en la secuencia de nucleótidos; un gen sin mutaciones puede estar sujeto a cambios epigenéticos que alteren su transcripción, o bien la alteración puede encontrarse en las moléculas que regulan la expresión génica a nivel postraducciona.

En lo que se refiere a los casos de microtia/anotia aislada, solo un bajo porcentaje presenta agregación familiar (4%) y responde a un patrón de herencia monogénica. De acuerdo con lo anterior, se ha propuesto que la microtia/anotia aislada responde primordialmente a un patrón de herencia multifactorial que involucra múltiples genes de influencia menor, además de factores ambientales que alteran el umbral de la normalidad⁵⁴. Un factor ambiental propuesto para el desarrollo de microtia ha sido la altitud mayor a 2,000 m sobre el nivel del mar⁵³, partiendo primordialmente de la alta prevalencia de microtia en población latinoamericana⁵³⁻⁵⁷, sobre todo en ciudades como Quito, La Paz y Bogotá. Sin embargo, no se ha reportado una alta prevalencia en otras ciudades altas, como el Tíbet, por lo cual es factible que la herencia ancestral amerindia pudiera también influir en la alta prevalencia de esta malformación.

Tabla 1 Genes involucrados en el desarrollo de microtia

	Genes	Fenotipo asociado	Autores
1	<i>CHD7</i> , <i>SEMA3E</i>	CHARGE	Legendre y colaboradores, 2012 ³³ ; Bergman y colaboradores, 2012 ³⁴ ; Lalani y colaboradores, 2004 ³⁵
2	<i>DHODH</i>	Síndrome de Miller	Fang y colaboradores, 2012 ³⁶
3	<i>EYA1/SIX1</i>	Síndrome branquio-ótico. La hipometilación del promotor de <i>EYA1</i> se relaciona con microtia	Lin y colaboradores, 2009 ³⁷
4	<i>EYA1/SIX5</i>	Síndrome branquio-oto-renal. La hipometilación del promotor de <i>EYA1</i> se relaciona con microtia	Lin y colaboradores, 2009 ³⁷ ; Hoskins y colaboradores, 2007 ³⁸
5	<i>FGF3</i>	Sordera congénita, agenesia de oído interno. Factor de crecimiento de fibroblastos participa en la morfogénesis del epitelio del oído interno	Alsmadi y colaboradores, 2009 ³⁹ ; Ramsebner y colaboradores, 2010 ⁴⁰
6	<i>FGFR2,FGFR3,FGF10</i>	Síndrome lácrimo-aurículo-dento-digital	Rohman y colaboradores, 2006 ⁴¹
7	<i>FRAS1</i> , <i>FREM2</i>	Síndrome de Fraser	Van Haelst y colaboradores, 2008 ⁴²
8	<i>GDF6</i>	Síndrome de Klippel-Feil	Luquetti y colaboradores, 2012 ²⁵
9	<i>GSC</i> (<i>gen goosecoide</i>)	Su mutación causa alteraciones en la función de la proteína goosecoide y da lugar a la microtia	Zhang y colaboradores, 2010 ⁴³
10	<i>GLI3</i>	Síndrome de Pallister-Hall	Luquetti y colaboradores, 2012 ²⁵
11	<i>HMX1</i>	Síndrome óculo-aurículo-ventricular	Vaclavik y colaboradores, 2011 ⁴⁴
12	<i>HOXA1</i>	Síndrome Bosley-Salih-Alorainy. Gen homeobox, factor de transcripción	Tischfield y colaboradores, 2005 ⁴⁵
13	<i>HOXA2</i>	Microtia asociada con paladar hendido, se conocen casos familiares. Gen homeobox, factor de transcripción	Alasti y colaboradores, 2008 ⁴⁶
14	<i>HOXD</i>	Disostosis mandíbulo-facial. Gen homeobox, factor de transcripción	Stevenson y colaboradores, 2007 ⁴⁷
15	<i>KMT2D</i> (<i>MLL2</i>)	Síndrome de Kabuki	Bögershausen y Wollnik, 2013 ⁴⁸
16	<i>ORC1</i> , <i>ORC4</i> , <i>ORC6</i> , <i>CDT1</i> , <i>CDC6</i>	Síndrome de Mier-Gorlin	De Munnik y colaboradores, 2012 ⁴⁹
17	<i>SALL1</i>	Síndrome de Townes-Brocks	Miller y colaboradores, 2012 ⁵⁰
18	<i>TBX1</i>	Gen involucrado en el desarrollo del oído medio y externo	Arnold y colaboradores, 2006 ⁵¹
19	<i>TCOF1</i>	Síndrome de Treacher-Collins	Conte y colaboradores, 2011 ²⁹
20	<i>TFAP2A</i> , <i>TFAP2A</i>	Síndrome branquio-óculo-facial	Milunsky y colaboradores, 2011 ⁵²

6.1. El desarrollo del oído externo está orquestado por múltiples genes

Una gran cantidad de síndromes cursan con microtia^{23,53}, lo que pone de manifiesto que hay muchos genes que intervienen en el desarrollo del oído externo. Hasta la fecha no se han identificado todos los genes que participan en estos síndromes; sin embargo, existe evidencia de algunos involucrados en los procesos morfogenéticos del desarrollo del oído (tabla 1).

Un grupo importante de genes con un papel primordial en el desarrollo de la oreja es el de genes homeóticos, como *SIX*, *HOXA1*, *HOXA2* y *HOXD*, que son factores de transcripción y, por lo tanto, regulan la actividad de otros genes a lo largo del genoma^{10,25,58}. Una de sus funciones reconocidas es establecer la identidad espacial o posicional de diversas estructuras embrionarias, sobre todo en la formación del patrón del eje anteroposterior del embrión. Estos genes son muy importantes en el desarrollo ontogénico humano ya que funcionan regulando, a su vez, un número aún no establecido

de genes que son sus blancos transcripcionales. En especial, el gen *HOXA2*, relacionado directamente con la microtia⁴⁶, es un factor de transcripción que actúa como un selector de los genes que se van a expresar en la morfogénesis de la cresta neural y del segundo arco branquial, estructuras que dan lugar a la formación del oído^{10,24,58,59}. De hecho, Brown y colaboradores, utilizando técnicas de secuenciación del exoma, describieron una familia en la que la microtia bilateral y la pérdida auditiva segregaba con una mutación sin sentido c.703C>T, p.Q235* en *HOXA2*⁶⁰.

El número de genes implicados en el desarrollo del oído externo, y cuya disfunción podría originar microtia, se incrementa debido a que los genes *HOX*, a su vez, pueden estar regulados por otro tipo de componentes genómicos, como los microRNA (miRNA)^b. Estos miRNA son moléculas pequeñas de ARN no codificante de cadena sencilla, de aproximadamente 22 nucleótidos, que regulan la expresión proteica por escisión del ARN mensajero (mRNA) o por represión de la traducción^p. Los miRNA son elementos esenciales durante el desarrollo embrionario, donde se expresan de manera tejido-específica regulando la diferenciación, el establecimiento de patrones y la morfogénesis. Se sabe que mutaciones en *MIR96* pueden estar relacionadas con sordera no sindrómica⁶¹. Adicionalmente, el gen *HOXA2* se ha propuesto como blanco de, aproximadamente, 30 miRNA (mirDB); y el gen *HOXA1* es blanco probado de miRNA hsa-miR-10a (TarBase)^c.

Recientemente, Li y colaboradores⁶² encontraron una expresión diferencial de miRNA en cartílago y tejido blando del oído externo en 58 pacientes pediátricos con microtia, en comparación con el tejido del oído externo de individuos control: se encontraron sobreexpresados 6 miRNA (*miR-486-5p*, *miR-451*, *miR-140-3p*, *miR-16*, *miR-185* y *miR-126*) y subexpresados 5 miRNA (*miR-708*, *miR-1308*, *miR-200c*, *miR-203* y *miR-205*) en los pacientes con microtia. Al estudiar los genes blanco de estos miRNA, se encontró subexpresado el gen blanco de *miR-200c* *TRPS1* (*zinc finger transcription factor Trps1*). Ya que *miR-200c* se encuentra subexpresado, se interpreta que el blanco directo de este miRNA es un represor de *TRPS1*, que a su vez es un gen regulador transcripcional con unión específica a la secuencia GATA. Cuando *TRPS1* actúa, reprime la transcripción de genes que se han implicado en múltiples funciones y en la proliferación de condrocitos —células importantes en el desarrollo del oído externo—, ya que el desarrollo anormal del cartílago es una característica central en la microtia. Otros genes blanco de *miR-200c* son *OSR1* (*Odd-skipped related 1*), gen relacionado con el desarrollo del mesodermo intermedio y arcos branquiales durante la embriogénesis, y *GLI3*, asociado con el síndrome de Pallister-Hall que cursa con microtia^{25,62}. Lo anterior, aunque ha sido estudiado en una cohorte de pacientes pediátricos nacidos vivos, evidencia que la participación de miRNA en la formación del oído externo es importante, y que su alteración podría generar microtia. Una observación importante es que los miRNA también están sujetos a

la variación en el número de copias, agregando complejidad a la genómica que subyace a la aparición de microtia^b.

6.2. La microtia se asocia a genomas desbalanceados por cambios en el número de copias

El desbalance genómico puede involucrar desde aneuploidías, que implican un cambio en el número de cromosomas, hasta variaciones en el número de copias de regiones submicroscópicas del genoma. Esto se conoce como polimorfismos en el número de copias (CNV), y se puede definir como un segmento de ADN de ≥ 1 kb que está presente en un número variable de copias en comparación con un genoma de referencia. Un CNV puede ser simple en su estructura, como una duplicación en tándem, o puede implicar ganancias o pérdidas complejas de secuencias homólogas encontradas en múltiples sitios en el genoma. Los CNV pueden influir la expresión génica por interrumpir genes o alterar la dosis génica. Algunos ejemplos son los síndromes de microdelección o microduplicación, pero también se pueden encontrar asociados con características o enfermedades complejas⁶³.

En los pacientes con microtia, además de los genes mayores y sus reguladores, los casos sindrómicos se asocian frecuentemente con alteraciones de número de copias, como duplicaciones o deleciones, que se han encontrado en prácticamente cada uno de los cromosomas humanos (tabla 2)⁶⁴⁻⁷¹. Esto sugiere que el defecto básico se encuentra en una vía de la organogénesis.

La microtia ha sido parte del cuadro clínico en las más frecuentes aneuploidías, como la trisomía 13 y 18²⁵. Cuando se han estudiado citogenéticamente series de pacientes con microtia/anotia, se ha encontrado un porcentaje variable de alteraciones. Por ejemplo, en 172 casos de microtia/anotia, Mastroiacovo y colaboradores encontraron 10 de tipo sindrómico, de los cuales dos casos presentaban trisomía 13 y cuatro casos, trisomía 18^{16,64}. De la misma manera, Forrester y Merz encontraron cuatro casos con trisomía 18 en 41 pacientes con microtia⁴. En los casos de mosaicos de trisomías 13 y 18 con células normales, también se ha encontrado microtia en un alto porcentaje de pacientes^{65,66}.

En desbalances parciales (no de cromosomas completos), la microtia/anotia se ha reportado de manera repetida en varias alteraciones desbalanceadas. Ejemplos de esto son el síndrome de ojo de gato (*cat eye*)⁶⁶, que es causado por una tetrasomía parcial del cromosoma 22 con el cariotipo recurrente 47,XX,+inv dup(22)(pter→q11.2::q11.2→pter), y en diversas deleciones parciales de los cromosomas 6, 12 y 22. Lo anterior muestra que la haploinsuficiencia de genes localizados en las regiones involucradas se relaciona con la generación de microtia. Sin embargo, la presencia de un número mayor de copias de algunas regiones génicas también pueden dar lugar a microtia, como se ha observado en las trisomías 13 y 18, pero también por la presencia de CNV que consiste en cinco copias de un amplicón de 750 kb localizado en el brazo corto del cromosoma 4, el cual segrega con la microtia y otras malformaciones con modo de herencia autosómica dominante⁶⁷.

En resumen, la información sobre la asociación de la microtia con mutaciones o alteraciones en la dosis de genes mayores y menores y sus reguladores, como los miRNA,

^b miRBase: the microRNA database. Disponible en: <http://mirbase.org/>

^c DIANA Lab. DNA Intelligent Analysis. Disponible en: <http://diana.cslab.ece.ntua.gr/tarbase/>

Tabla 2 Alteraciones cromosómicas y CNV asociados con microtia

	Cariotipo	Fenotipo asociado	Autores
<i>Ganancia de material genético</i>			
1	Trisomía 13 completa o en mosaico	El 83.3% de los casos presenta microtia	Griffith y colaboradores, 2009 ⁶⁴
2	Trisomía 18 completa o en mosaico	En el 10% de las microtias unilaterales se detectó trisomía 18. El 25% de los mosaicos con trisomía 18 y línea celular normal presentaron microtia y alteraciones del oído externo	Giannatou y colaboradores, 2009 ⁶⁵
3	Tetrasomía 22q22.1	Compatible con el síndrome de <i>cat eye</i> ; el 83.3% de los casos presentan alteraciones del oído externo, como fosetas y apéndices preauriculares, coloboma del iris y atresia anal. El cariotipo más frecuente es	Machado-Rosa y colaboradores, 2010 ⁶⁶
4	CNV 4p16	47,XX,invdup(22)(pter→q11.2::q11.2→pter) Microtia de herencia autosómica dominante asociada con ducto nasolacrimal imperforado y coloboma del ojo	Balikova y colaboradores, 2008 ⁶⁷
<i>Pérdida de material genético</i>			
5	Del 6(q13-q15)	En 5/7 casos reportados se han presentado múltiples dismorfias. Entre las más comunes están las alteraciones del oído externo, como orejas de implantación baja y microtia	Yu y colaboradores, 2005 ⁶⁸
6	Del (12p13.33)	Microtia izquierda, espectro óculo-aurículo-vertebral y diversas malformaciones. En el segmento perdido se localiza el gen <i>WNT5B</i>	Rooryck y colaboradores, 2009 ⁶⁹
7	Del (22q11.2)	Síndrome de del (22q11), síndrome de DiGeorge/velocardiofacial, espectro óculo-aurículo-vertebral. En el segmento perdido se localiza el gen <i>TBX1</i>	Digilio y colaboradores, 2009 ⁷⁰
8	mos46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q21)/46,XY	Los pacientes que se han reportado con este mosaico presentan múltiples malformaciones, incluyendo microtia, o alteraciones en la posición o forma del oído externo	Li, 2010 ⁷¹

revela que existe una gran cantidad de *loci* que se requieren en la formación normal del oído externo. Por ello, se puede considerar que su desarrollo es el resultado de una actividad genómica concertada en cantidad, tiempo y espacio, de varios genes y factores ambientales que deben actuar armónicamente para que se desarrolle un órgano normal. Alguna falla, en la parte genómica, ambiental o sus interacciones, puede generar microtia.

Como se ha expuesto, la microtia-atresia es una malformación de gran trascendencia para los diferentes servicios de salud en México debido, entre otros aspectos, a las diversas áreas y especialistas involucrados, que incluyen, pero no se limitan, a pediatras, cirujanos plásticos, audiólogos y foniatras, otorrinolaringólogos y médicos genetistas. Es importante que los profesionales relacionados con estos pacientes conozcan las bases clínicas, moleculares y hereditarias de la enfermedad. Si bien existe un interés creciente con relación a esta enfermedad, aún quedan importantes cuestiones por elucidar en relación con los aspectos genéticos, genómicos y proteómicos en esta malformación de alta prevalencia en México.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Carey JC, Park AH, Muntz HR. External ear. En: Stevenson RE, Hall JG, editores. Human malformations and related anomalies. New York: Oxford University Press; 2006. p. 329–38.
- Harris J, Källén B, Robert E. The epidemiology of anotia and microtia. *J Med Genet.* 1996;33:809–13.
- Shaw GM, Carmichael SL, Kaidarova Z, Harris JA. Epidemiologic characteristics of anotia and microtia in California, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:472–5.
- Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of anotia and microtia. Hawaii, 1986-2002. *Congenit Anom (Kyoto).* 2005;45:119–24.
- Suutarla S, Rautio J, Ritvanen A, Ala-Mello S, Jero J, Klockars T. Microtia in Finland: comparison of characteristics in different populations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:1211–7.

6. Canfield MA, Langlois PH, Nguyen LM, Scheuerle AE. Epidemiologic features and clinical subgroups of anotia/microtia in Texas. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:905–13.
7. Alasti F, van Camp G. Genetics of microtia and associated syndromes. *J Med Genet.* 2009;46:361–9.
8. Llano-Rivas I, González-del Ángel A, del Castillo V, Reyes R, Carnevale A. Microtia: a clinical and genetic study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City. *Arch Med Res.* 1999;30:120–4.
9. Muñoz-Pedroza LA, Arenas-Sordo ML. Manifestaciones clínicas de 149 pacientes con espectro facio-aurículo-vertebral. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013;64:359–62.
10. Vega-Tepos E, Flores-Cuevas A, Barcenas-Figueroa V, Darling L, Selvaraj S, Garcia-Delgado C, et al. Revisión de pacientes mexicanos con microtia atresia que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2002 al 2006. *Memorias del XXXII Congreso Nacional de Genética Humana.* Oaxaca, Oax. 7-11 de noviembre, 2007.
11. Paput L, Bánhidly F, Czeizel AE. Prevalence at birth of congenital abnormalities of external ears in Hungary. *Cent Eur J Med.* 2011;6:341–8.
12. Bassila MK, Goldberg R. The association of facial palsy and/or sensorineural hearing loss in patients with hemifacial microsomia. *Cleft Palate J.* 1989;26:287–91.
13. Calzolari F, Garani G, Sensi A, Martini A. Clinical and radiological evaluation in children with microtia. *Br J Audiol.* 1999;33:303–12.
14. Van Nunen DP, Kolodzynski MN, van den Boogaard MJ, Kon M, Breugem CC. Microtia in the Netherlands: clinical characteristics and associated anomalies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:954–9.
15. Kaye CL, Rollnick BR, Hauck WW, Martin AO, Richtsmeier JT, Nagatoshi K. Microtia and associated anomalies: statistical analysis. *Am J Med Genet.* 1989;34:574–8.
16. Mastroiacovo P, Corchia C, Botto LD, Lanni R, Zampino G, Fusco D. Epidemiology and genetics of microtia-anotia: a registry based study on over one million births. *J Med Genet.* 1995;32:453–7.
17. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratog: case report and review of the literature. *Am J Med Genet Part A.* 2009;149A:1241–8.
18. Klieger-Grossmann C, Chitayat D, Lavign S, Kao K, Garcia-Bournissen F, Quinn D, et al. Prenatal exposure to mycophenolate mofetil: an updated estimate. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32:794–7.
19. Pachajoa HM, Ordoñez A. Embriopatía por isotretinoína con microtia-anotia y cardiopatía. Presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110:e47–9.
20. Marx H. Die missbildungen des ohres. En: Denker A, Kahler O, editores. *Handbuch der spez path anatomie histologie.* Berlin, Germany: Springer; 1926. p. 131.
21. Roberson JB Jr, Goldsztein H, Balaker A, Schendel SA, Reinisch JF. HEAR MAPS a classification for congenital microtia/atresia based on the evaluation of 742 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:1551–4.
22. Hunter A, Frias JL, Gillissen-Kaesbach G, Hughes H, Jones KL, Wilson L. Elements of morphology: standard terminology for the ear. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:40–60.
23. Mallo M. Formation of the outer and middle ear, molecular mechanisms. *Curr Top Dev Biol.* 2003;57:85–113.
24. Schoenwolf GC, Larsen WJ. Development of the ears and eyes. En: Schoenwolf GC, editor. *Larsen's human embryology.* Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009.
25. Luquetti DV, Heike CL, Hing AV, Cunningham ML, Cox TC. Microtia: epidemiology and genetics. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158A:124–39.
26. 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.
27. Schlump JU, Stein A, Hehr U, Karen T, Möller-Hartmann C, Elcioğlu NH, et al. Treacher Collins syndrome: clinical implications for the paediatrician—a new mutation in a severely affected newborn and comparison with three further patients with the same mutation, and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1611–8.
28. Chen H. Treacher Collins syndrome. *Atlas of genetic diagnosis and counseling.* New Jersey: Humana Press Inc; 2006. p. 967–71.
29. Conte C, D'Apice MR, Rinaldi F, Gambardella S, Sanguiuolo F, Novelli G. Novel mutations of *TCOF1* gene in European patients with Treacher-Collins syndrome. *BMC Med Genet.* 2011;12:125.
30. Vitelli F, Viola A, Morishima M, Pramparo T, Baldini A, Lindsay E. *TBX1* is required for inner ear morphogenesis. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2041–8.
31. Guo T, McDonald-McGinn D, Blonska A, Shanske A, Bassett AS, Chow E, et al., International Chromosome 22q11.2 Consortium. Genotype and cardiovascular phenotype correlations with *TBX1* in 1,022 velo-cardio-facial/DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome patients. *Hum Mutat.* 2011;32:1278–89.
32. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al., International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011;159:332–9.
33. Legendre M, Gonzales M, Goudefroye G, Bilan F, Parisot P, Perez MJ, et al. Antenatal spectrum of CHARGE syndrome in 40 fetuses with *CHD7* mutations. *J Med Genet.* 2012;49:698–707.
34. Bergman JE, Janssen N, van der Sloot AM, de Walle HE, Schoots J, Rendtorff ND, et al. A novel classification system to predict the pathogenic effects of *CHD7* missense variants in CHARGE syndrome. *Hum Mutat.* 2012;33:1251–60.
35. Lalani SR, Safiullah AM, Molinari LM, Fernbach SD, Martin DM, Belmont JW. *SEMA3E* mutation in a patient with CHARGE syndrome. *J Med Genet.* 2004;41:e94.
36. Fang J, Uchiumi T, Yagi M, Matsumoto S, Amamoto R, Saito T, et al. Protein instability and functional defects caused by mutations of dihydroorotate dehydrogenase in Miller syndrome patients. *Biosci Rep.* 2012;32:631–9.
37. Lin L, Pan B, Jiang HY, Zhuang HX, Zhao YY, Yang QH, et al. Study of methylation of promoter of *EYA1* gene in microtia. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2009;25:436–9.
38. Hoskins BE, Cramer CH, Silvius D, Zou D, Raymond RM, Orten DJ, et al. Transcription factor *SIX5* is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet.* 2007;80:800–4.
39. Alsmadi O, Meyer BF, Alkuraya F, Wakil S, Alkayal F, Al-Saud H, et al. Syndromic congenital sensorineural deafness, microtia and microdontia resulting from a novel homoallelic mutation in fibroblast growth factor 3 (*FGF3*). *Eur J Hum Genet.* 2009;17:14–21.
40. Ramsebner R, Ludwig M, Parzefall T, Lucas T, Baumgartner WD, Bodamer O, et al. A *FGF3* mutation associated with differential inner ear malformation, microtia, and microdontia. *Laryngoscope.* 2010;120:359–64.
41. Rohmann E, Brunner HG, Kayserili H, Uyguner O, Nürnberg G, Lew ED, et al. Mutations in different components of FGF signaling in LADD syndrome. *Nat Genet.* 2006;38:414–7.
42. Van Haelst MM, Maiburg M, Baujat G, Jadeja S, Monti E, Bland E, et al. Molecular study of 33 families with Fraser syndrome new data and mutation review. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:2252–7.
43. Zhang Q, Zhang J, Yin W. Pedigree and genetic study of a bilateral congenital microtia family. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:979-787.

44. Vaclavik V, Schorderet DF, Borruat FX, Munier FL. Retinal dystrophy in the oculo-auricular syndrome due to HMX1 mutation. *Ophthalmic Genet.* 2011;32:114–7.
45. Tischfield MA, Bosley TM, Salih MA, Alorainy IA, Sener EC, Nester MJ, et al. Homozygous *HOXA1* mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nat Genet.* 2005;37:1035–7.
46. Alasti F, Sadeghi A, Sanati MH, Farhadi M, Stollar E, Somers T, et al. A mutation in *HOXA2* is responsible for autosomal-recessive microtia in an Iranian family. *Am J Hum Genet.* 2008;82:982–91.
47. Stevenson DA, Bleyl SB, Maxwell T, Brothman AR, South ST. Mandibulofacial dysostosis in a patient with a de novo 2;17 translocation that disrupts the *HOXD* gene cluster. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1053–9.
48. Bögershausen N, Wollnik B. Unmasking Kabuki syndrome. *Clin Genet.* 2013;83:201–11.
49. De Munnik SA, Otten BJ, Schoots J, Bicknell LS, Aftimos S, Al-Aama JY, et al. Meier-Gorlin syndrome: growth and secondary sexual development of a microcephalic primordial dwarfism disorder. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:2733–42.
50. Miller EM, Hopkin R, Bao L, Ware SM. Implications for genotype-phenotype predictions in Townes-Brocks syndrome: case report of a novel *SALL1* deletion and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:533–40.
51. Arnold JS, Braunstein EM, Ohyama T, Groves AK, Adams JC, Brown MC, et al. Tissue-specific roles of *Tbx1* in the development of the outer, middle and inner ear, defective in 22q11DS patients. *Hum Mol Genet.* 2006;15:1629–39.
52. Milunsky JM, Maher TM, Zhao G, Wang Z, Mulliken JB, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype analysis of the branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:22–32.
53. Marin SC, Zarante-Montoya IM, López CA. Microtia: una malformación olvidada. Etiología genética y estado del arte. *Univ Med (Colombia).* 2006;47:80–90.
54. Paput L, Czeizel AE, Bánhidly F. Possible multifactorial etiology of isolated microtia/anotia—a population-based study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:374–8.
55. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999;86:9–14.
56. García-Reyes JC, Caro MA, Vega P, Ospina JC, Zarante AM, Zarante I. Epidemiología y factores de riesgo para microtia en Colombia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60:115–9.
57. González-Andrade F, López-Pulles R, Espín VH, Paz-y-Miño C. High altitude and microtia in Ecuadorian patients. *J Neonatal Perinatal Med.* 2010;3:109–16.
58. Trainor PA, Krumlauf R. Hox genes, neural crest cells and branchial arch patterning. *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13:698–705.
59. Cox TC, Camci ED, Vora S, Luquetti DV, Turner EE. The genetics of auricular development and malformation: new findings in model systems driving future directions for microtia research. *Eur J Med Genet.* 2014;57:394–401.
60. Brown KK, Viana LM, Helwig CC, Artunduaga MA, Quintanilla-Dieck L, Jarrin P, et al. *HOXA2* haploinsufficiency in dominant bilateral microtia and hearing loss. *Hum Mut.* 2013;34:1347–51.
61. Soldá G, Robusto M, Primignani P, Castorina P, Benzoni E, Cesarani A, et al. A novel mutation within the *MIR96* gene causes non-syndromic inherited hearing loss in an Italian family by altering pre-miRNA processing. *Hum Mol Genet.* 2012;21:577–85.
62. Li C, Hao S, Wang H, Jin L, Qing F, Zheng F, et al. MicroRNA expression profiling and target genes study in congenital microtia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:483–7.
63. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews D, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature.* 2006;444:444–54.
64. Griffith CB, Vance GH, Weaver DD. Phenotypic variability in trisomy 13 mosaicism: two new patients and literature review. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:1346–58.
65. Giannatou E, Leze H, Katana A, Kolialexi A, Mavrou A, Kavanakis E, et al. Unilateral microtia in an infant with trisomy 18 mosaicism. *Genet Couns.* 2009;20:181–7.
66. Machado-Rosa RF, Mombach R, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. Clinical characteristics of a sample of patients with cat eye syndrome. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:462–5.
67. Balikova I, Martens K, Melotte C, Amyere M, van Vooren S, Moreau Y, et al. Autosomal-dominant microtia linked to five tandem copies of a copy-number-variable region at chromosome 4p16. *Am J Hum Genet.* 2008;82:181–7.
68. Yu M, Obringer AC, Fowler MH, Hummel M, Wenger SL. Prenatal detection of deletion 6q13q15 in a complex karyotype. *Prenat Diagn.* 2005;25:1084–7.
69. Rooryck C, Stef M, Burgelin I, Simon D, Souakri N, Thambo JB, et al. 2.3 Mb terminal deletion in 12p13.33 associated with oculoauriculovertebral spectrum and evaluation of *WNT5B* as a candidate gene. *Eur J Med Genet.* 2009;52:446–9.
70. Digilio MC, McDonald-McGinn DM, Heike C, Catania C, Dallapiccola B, Marino B, et al. Three patients with oculo-auriculovertebral spectrum and microdeletion 22q11.2. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:2860–4.
71. Li C. A prenatally recognizable malformation syndrome associated with a recurrent post-zygotic chromosome rearrangement der(Y)t(Y;1)(q12;q21). *Am J Med Genet A.* 2010;152A:2339–41.