



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

“FACTORES DE RIESGO DE LA MICROTIA Y ENFOQUES PREVENTIVOS”

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Navas Llanos, Sheyla Teresa

Tutora: BIOL.MS Barba Guzman, Carmen Variña

Ambato – Ecuador

Septiembre, 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

“FACTORES DE RIESGO DE LA MICROTIA Y ENFOQUES PREVENTIVOS”

desarrollado por Navas Llanos Sheyla Teresa, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, septiembre del 2023

LA TUTORA

.....
BIOL.MS Barba Guzman, Carmen Variña

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión “**FACTORES DE RIESGO DE LA MICROTIA Y ENFOQUES PREVENTIVOS**” como también los contenidos, doctrinas, estudios, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, septiembre del 2023

LA AUTORA

.....

Navas Llanos, Sheyla Teresa

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Barba Guzman Carmen Variña con CC: 1801928498 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“FACTORES DE RIESGO DE LA MICROTIA Y ENFOQUES PREVENTIVOS”**,

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2023

.....
BIOL.MS Barba Guzman, Carmen Variña

CI: 1801928498

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Navas Llanos Sheyla Teresa con CC: 1719204131 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**FACTORES DE RIESGO DE LA MICROTIA Y ENFOQUES PREVENTIVOS**”, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre 2023

.....
Navas Llanos, Sheyla Teresa

CI: 1719204131

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: “**FACTORES DE RIESGO DE LA MICROTIA Y ENFOQUES PREVENTIVOS**”, del estudiante Navas Llanos Sheyla Teresa, estudiante de la Carrera de Medicina

Ambato, septiembre 2023

Parar su constancia firma

.....
Presidente

.....
1er Vocal

.....
2 do Vocal

En São Paulo, Brasil, en 25 de Julio del 2023.

A quien pueda interesar,

En mi carácter de Director Editorial de la Revista Científica **Sapienza: International Journal of Interdisciplinary Studies**, e-ISSN: 2675-9780, hago constancia que los investigadores:

Sheyla Teresa Navas Llanos
Carmen Barba Guzmán Variña

Cuentan con la aprobación del Comité Científico Editorial mediante evaluación ciega por pares, al atender todos los lineamientos solicitados para la publicación de su artículo científico titulado:

[Español] Factores de riesgo de la microtia y enfoques preventivos

[Inglés] Microtia risk factors and preventive approaches

El referido artículo será publicado en el **número SI1 (E) del volumen 4** del período **Julio-Septiembre del 2023**, y estará disponible en línea en el enlace:

<https://journals.sapienzaeditorial.com/index.php/SIJS/issue/view/22>

Expido esta constancia a solicitud de los autores y quedo a entera disposición para cualquier consulta o aclaratoria.

Atentamente,

PhD(c) Carlos R. Torres
Chief Editor – Sapienza Grupo Editorial
R. Santa Cruz, 2187 - Vila Mariana, São Paulo Brasil
editor@sapienzaeditorial.com
+5545988300845

Verificación:



AGRADECIMIENTO

Primero quiero agradecer a Dios por darme la fortaleza y destreza para llevar a cabo este periodo académico. También quiero expresar mi profundo agradecimiento a quien ha estado acompañándome en este transcurso del año siendo mi guía, mi apoyo en todo momento, muchas gracias por su dedicación, su paciencia a mi querida Tutora Biol. MS Carmen Barba por estar siempre al pendiente para poder llegar a mi estancia tan anhelada.

A mis queridos padres que siempre me han brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos muchas gracias a Eugenio Navas y a Gladis Llanos por su infinito amor, su sustento económico y por siempre estar ahí a pesar de las adversidades a las cuales me he enfrentado y sobre todo por enseñarme a ser perseverante.

A mis hermanos Eugenio Navas y Alexander Navas, abuelitos, abuelitas, a mi príncipe Saladin y demás familiares por nunca abandonarme en el lapso de la carrera. También quiero expresar mi profundo agradecimiento a mis compañeros que a lo largo de transcurso se han convertido en grandes amigos por sus horas compartidas, los trabajos realizados y gracias a la Universidad quienes me exigieron tanto y gracias a ellos culminar una etapa más en mi vida.

Sheyla Navas

Dedicatoria

Dedico este proyecto a:

A mi tutora Biol. MS Carmen Barba y demás docentes por transmitirme sus conocimientos necesarios siendo parte de mi camino universitario.

A mi madre, Gladis Llanos por siempre estar al pendiente de mí y nunca abandonarme y enseñarme a ser perseverante en cada momento, por sus gratos conocimientos, su paciencia y su amor incondicional.

A mi padre, Eugenio Navas por su amor infinito, sus valores, su apoyo incondicional porque me ha demostrado que a pesar de cada obstáculo hay que luchar y salir adelante por nunca dejar que me rinda gracias papi por ser mi mejor amigo y él más leal.

A mis queridos hermanos quienes han sido mi apoyo dándome mucho cariño para salir adelante.

A mis queridos abuelitos paternos Rodrigo Navas y Olga Pazmiño por estar ahí aconsejándome y estar siempre al pendiente de mí, a mis abuelitos maternos Abraham Llanos por acudir a todos mis eventos y a mi difunta abuelita Amada León que ahora es mi angelito que me cuida desde el cielo.

Sheyla Navas

“FACTORES DE RIESGO DE LA MICROTIA Y ENFOQUES PREVENTIVOS”

RESUMEN

La microtia es una anomalía congénita que afecta directamente al oído externo. Aunque la etiología de esta patología no está totalmente dilucidada, existen varios factores que están asociados a la ocurrencia de la misma, tales como genética, condiciones perinatales y maternas. Durante la organogénesis del oído externo es importante mencionar que a medida que las anomalías se presentan antes de la sexta semana de embarazo, las probabilidades de defectos graves o ausencia total del oído externo se incrementan.

A nivel genético, la etiología de la microtia se ha relacionado a múltiples causas, así como la identificación de genes involucrados en las rutas de expresión alélica y factores de transcripción. Además, que esta anomalía no siempre se presenta sola, sino asociada con otras patologías tales como paladar hendido (12,8 %), labio y paladar hendido (11,5 %), anoftalmía/microftalmía (11,5 %), asimetría facial (10,6 %), así como síndromes del espectro oculoauriculovertebral, el síndrome de Goldenhar, microsomía craneofacial, síndrome de Treacher Collins, Nager, DiGeorge o delección 22q, síndrome de Townes-Brock y síndrome branqui oto-renal.

Los tratamientos se basan en el manejo estético del paciente, pero también relacionado con la mejora de la capacidad auditiva del mismo. A nivel epidemiológico, la prevalencia oscila entre 0.8 a 17.5 por 10.000 nacidos vivos. Siendo uno de los principales factores de riesgo para la variación en la identificación de casos la altitud, genética y factores materno-perinatales. Esta revisión bibliográfica provee un análisis de información minucioso para el mejor entendimiento, análisis y manejo clínico de esta anomalía congénita.

PALABRAS CLAVES: MICROTIA, ATRESIA, GENÉTICA

"RISK FACTORS FOR MICROTIA AND PREVENTIVE APPROACHES".

ABSTRACT

Microtia is a congenital anomaly that directly affects the external ear. Although the etiology of this pathology is not fully elucidated, there are several factors that are associated with its occurrence, such as genetics, perinatal and maternal conditions. During organogenesis of the outer ear it is important to mention that as anomalies occur before the sixth week of pregnancy, the chances of severe defects or total absence of the outer ear increase.

At the genetic level, the etiology of microtia has been related to multiple causes, as well as the identification of genes involved in allelic expression pathways and transcription factors. Furthermore, this anomaly does not always occur alone, but associated with other pathologies such as cleft palate (12.8%), cleft lip and palate (11.5%), anophthalmia/micropthalmia (11.5%), facial asymmetry (10.6%), as well as oculoauriculovertebral spectrum syndromes, Goldenhar syndrome, craniofacial microsomia, Treacher Collins syndrome, Nager, DiGeorge or 22q deletion, Townes-Brock syndrome and branchi oto-renal syndrome.

Treatments are based on the aesthetic management of the patient, but also related to the improvement of the patient's hearing ability. Epidemiologically, the prevalence ranges from 0.8 to 17.5 per 10,000 live births. One of the main risk factors for variation in case identification is altitude, genetics and maternal-perinatal factors. This literature review provides a thorough analysis of information for the better understanding, analysis and clinical management of this congenital anomaly.

KEYWORDS: MICROTIA, ATRESIA, GENETICS

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas son una de las principales causas de muerte perinatal y neonatal, tanto en países subdesarrollados como en vías de desarrollo (1). Estas malformaciones tienen etiologías multifactoriales y el 40% de los casos son idiopáticos, pero hay indicios de que son más frecuentes en poblaciones con matrimonios consanguíneos(2). Muchos factores pueden estar asociados, como causa de anomalías congénitas, tales como ambientales, genéticas, exposición a teratógeno. El proceso de desarrollo de un niño a partir de un óvulo fecundado implica un sinnúmero de pasos, y en alguno de ellos se pueden generar complicaciones, derivando en un defecto en el proceso gestacional (3). Tomando en cuenta que las extremidades superiores se forman entre la cuarta y sexta semana del embarazo, se calcula que uno de cada veinte recién nacidos, puede tener una anomalía cromosómica o genómica (4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un total de 270.000 recién nacidos mueren dentro de los 28 días posteriores al nacimiento cada año, de los cuales, los defectos o anomalías congénitas son la cuarta causa principal de muerte en estos niños. Es importante mencionar que las complicaciones posnatales, el parto prematuro, infecciones neonatales, bajo peso al nacer, mayor paridad materna, enfermedad materna aguda y uso de medicamentos están relacionados con la muerte neonatal (5). Algunas alteraciones hereditarias pueden saltarse generaciones y manifestarse en los hijos cuando cada progenitor transmite un gen recesivo al hijo. Además, algunos fármacos teratógenos, agentes quimioterapéuticos, la talionada, exposiciones a la radiación, el consumo de alcohol y de tabaco en mujeres gestantes provocan también defectos congénitos. (3).

Dentro de las alteraciones congénitas del oído externo y medio, la microtia y la atresia/estenosis del conducto auditivo externo, suelen ser unilaterales, más comunes en el lado derecho, a este respecto, para la microtia el 15% de su aparición está relacionada con los síndromes genéticos de Goldenhar, Treacher, Collins, por otro lado, la incidencia de atresia, según diferentes autores, varía de 0,92 a 1,72 por 10.000 recién nacidos vivos, esta variabilidad se debe a diferencias en la estandarización diagnóstica y en el momento de los estudios que se realizan a estos pacientes en los distintos países.(2)

La microtia también tiene una mayor incidencia en países a mayor altitud, existe una asociación entre la diabetes materna y esta patología la misma que se presenta en 1 de cada 10.000 a 20.000 recién nacidos vivos, esta anomalía congénita es la más frecuente en poblaciones asiáticas e hispanas y en el Ecuador la incidencia de la microtia es de 1 por cada 6.000 a 12.000 nacimientos y se presenta más en niños que niñas (6).

METODOLOGÍA

La presente investigación es un estudio de revisión de tipo no experimental, que recaba la información de artículos, utilizando palabras claves como “microtia”, “Atresia”, “Malformaciones congénitas”, “teratogenic drugs usage”, “folic acid supplementation”, “including abnormal pregnancy history”, “hereditary diseases” que se ha tomado de diferentes revistas indexadas y bases de datos como: PubMed, Medline, Scielo, Scopus, JAMA, UpToDate, Cochrane, ELSEVIER. En ciertos casos se tomaron como referencia de libros para extender las fuentes bibliográficas de consulta.

MARCO TEÓRICO

A. Microtia

Etimológicamente significa “oreja pequeña”, pero es usado frecuentemente al hacer referencia a un espectro de deformidades auriculares que casi siempre ocurren en asociación con atresia aural (ausencia de un canal auditivo externo). La microtia abarca un espectro de anomalías congénitas del pabellón auricular que varían en gravedad desde anomalías estructurales parciales leves hasta la ausencia total de la oreja (anotia). Esta afección presenta preocupaciones estéticas para el niño y su familia, además que puede inducir secuelas psicológicas secundarias asociadas a la misma, la deformidad del oído por la microtia está asociada con la ausencia del conducto auditivo externo, que puede presentarse problemas de audición, cuando la afectación es bilateral se asocia con retrasos significativos en el lenguaje.

B. Organogénesis

Durante el desarrollo embrionario normal, los tejidos de la futura aurícula se forman a partir de la mesénquima que rodea el primer bolsillo ectodérmico, a partir de los arcos branquiales I y II, los primeros rudimentos de los cartílagos de la oreja aparecen entre las 20-22 semanas de desarrollo fetal (7), la parte sensorial del audífono se forma antes, por lo que las estructuras que perciben el sonido se ven afectadas con mucha menos frecuencia; a las 27-28 semanas, las conchas ya tienen la apariencia y la forma de un bebé recién nacido. Se cree que la interrupción del desarrollo debido a la influencia de teratógenos puede ocurrir en cualquiera de los períodos antes mencionados, sin embargo, se sugiere que las existencias de un patrón en la ocurrencia de estas anomalías más graves se verán a futuro, cabe mencionar que las anomalías que ocurrieron antes de la sexta semana obstétrica a menudo van acompañadas de defectos graves o una ausencia total no solo del oído externo, sino también del oído medio (8) (9).

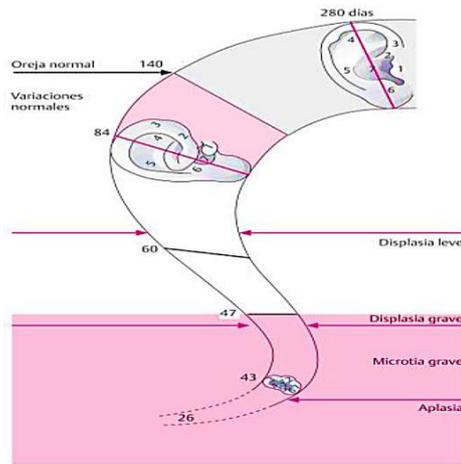


Figura 1. Cambios en el pabellón auricular en desarrollo a medida que migra durante el desarrollo embrionario, según la descripción de Leibery malformaciones típicas asociadas con el desarrollo embrionario. 1, 2 y 3: prominencias auriculares del primer arco branquial. 4, 5 y 6: prominencias auriculares del segundo arco branquial. 7: primera hendidura branquial. Tomado de (Weerda, Enfermedades del oído externo., 2019).

C. Clasificación

En la actualidad se utiliza la clasificación de Hunter en función de su gravedad en orden creciente. (10):

- a. Grado I: oído ligeramente pequeño con estructuras identificables; conducto auditivo externo pequeño pero presente
- b. Grado II: parcial o hemiear con un conducto auditivo externo ocluido o estenótico que produce una pérdida de audición conductiva
- c. Grado III: ausencia del oído externo con una pequeña estructura en forma de vestigio similar a un cacahuete y ausencia del conducto auditivo externo y del tímpano
- d. Grado IV: ausencia completa (anotia).

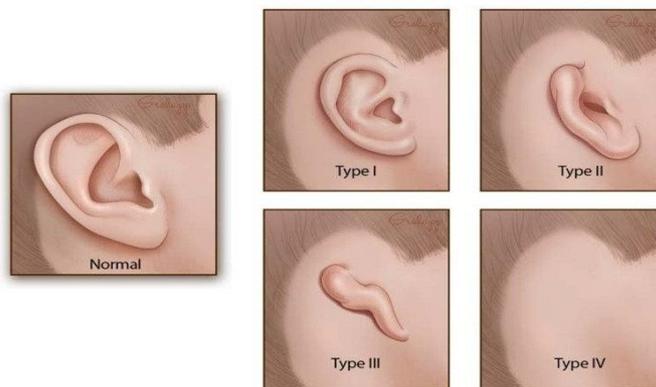


Figura 2.

D. Etiología

A pesar que los factores de riesgo causales de esta patología no sido dilucidados, resultados de estudios transversales incluyen al neonato que nace con bajo peso, uso de medicamentos en el periodo gestacional, la diabetes mellitus materna, una mayor paridad materna, la edad avanzada de la madre, nacimientos múltiples, la falta de ingesta del suplemento del ácido fólico y ciertas características de las etnias hispanas son los desencadenantes de esta mal formación (12).

En algunos ensayos clínicos, se ha identificado que el uso de fármacos en la edad gestacional incrementa la microtia incluidos teratógenos como los inmunosupresores, la talidomina, micofenolato y a su vez se ha reportado que el alcohol consumirlo en el embarazo de manera inconsciente muestran microtia (11). Otro de los factores que afecta a los niños para que desarrollen la microtia es la ubicación de las poblaciones andinas en el Ecuador, que se encuentran a una altitud de 2.500 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.). Estudios realizados en estas poblaciones asocian a la microtia y la altitud de las localidades de poblaciones andinas en América del Sur (6) (12).

E. Causas

La razón principal de la embriogénesis de las estructuras del oído externo es la influencia externa negativa en el desarrollo del feto durante el embarazo. La microtia hereditaria puede ser un componente de uno de los síndromes genéticos: Nager, Treacher-Collins, Konigsmark, Goldenhar (8), (13). Los factores teratogénicos más comunes que causan el desarrollo de la patología incluyen:

- a. Infecciones de TORCH. Este es el nombre general de las enfermedades infecciosas en las que existe el riesgo de infección intrauterina del feto y la formación de malformaciones. Incluye toxoplasmosis , herpesvirus tipos 1, 2 y 3, rubéola , sífilis, citomegalovirus , parvovirus.(14)
- b. Factores físicos. Por lo general, se trata de radiación ionizante de rayos X o tomografía computarizada, que se realizan por razones de salud o en caso de embarazo no diagnosticado. En este grupo también se incluyen la radioterapia para oncopatologías, el tratamiento con yodo radiactivo y la hipertermia prolongada.(15)(12)
- c. Malos hábitos. El uso de bebidas alcohólicas, sustancias estupefacientes (la mayoría de las veces cocaína), productos de tabaco por parte de una mujer embarazada tiene un efecto perjudicial en el desarrollo intrauterino de un niño.
- d. Preparados farmacológicos. Algunos medicamentos pueden provocar anomalías congénitas en un niño. Estos son antibióticos (tetraciclinas, penicilamina), antihipertensivos (enalapril, captopril), medicamentos a base de yodo o litio, anticoagulantes (warfarina), medicamentos hormonales (andrógenos).
- e. Patologías endocrinas. Estos incluyen diabetes mellitus en etapa de descompensación, fenilcetonuria, deficiencia de ácido fólico, bocio endémico.

F. Factores de riesgo

La restricción del crecimiento intrauterino y la mayor frecuencia de preeclampsia y muerte fetal son más comunes en las poblaciones que viven a gran altitud que en las de baja altitud. La arteria uterina sufre remodelación durante el embarazo para acomodar el aumento del flujo sanguíneo de la arteria uterina materna y facilita el suministro de oxígeno y nutrientes a la circulación feto-placentaria. La hipoxia crónica está asociada con la residencia en altitud, perjudicando la adaptación vascular materna al embarazo, reduciendo el aumento del diámetro de la arteria uterina y el aumento en un tercio aproximadamente de su flujo sanguíneo (14) (16).

Las poblaciones que viven en zonas altas experimentan la restricción del crecimiento intrauterino y mayor frecuencia de preeclampsia y muerte fetal, ya que la arteria uterina sufre remodelación durante el embarazo para adaptar el aumento del flujo sanguíneo de la arteria uterina materna y facilitar el suministro de oxígeno y nutrientes a la circulación feto-placentaria, por lo que los niveles circulantes de catecolaminas y citocinas inflamatorias están aumentadas durante la etapa gestacional en mujeres que viven en zonas de gran altitud. En particular, los pueblos andinos, están protegidos relativamente contra la reducción asociada al aumento del crecimiento fetal, el cual proporciona mayor apoyo para los efectos biológicos directos de altitud.(7)

En ocasiones los dismorfólogos infantiles afirman que muchos tipos de malformaciones congénitas son más comunes en los embarazos múltiples, y que esto puede deberse a un fenómeno llamado síndrome de "robo fetoplacentario", cuando la placenta de un gemelo normal suele ser más grande que la placenta de uno anormal. y tal vez hay un agravamiento de la circulación sanguínea de uno de los gemelos, cuyo desarrollo se interrumpe entonces.(9)

Es bien sabido que la sordera y, en ocasiones, la microtia se producen como consecuencia de la rubéola durante el primer trimestre del embarazo. Además, el uso de ciertos medicamentos durante este período crítico también puede causar enfermedades congénitas (por ejemplo, talidomida, roaccutane (Accutane), clomid, ácido retinoico). La influencia de varios factores externos durante el primer trimestre del embarazo en el desarrollo de microtia en un niño no es inequívoca, en 1-4% de los casos pueden ser resfriados, sarampión, lesiones, radiación, menstruación durante el primer trimestre, hiperémesis Esta aclaratoria de lo que significa el término no creo es necesario hacerlo, revisar el artículo general y rectificar, la presencia de diabetes, sobrecarga emocional, consumo de alcohol, medicamentos contra las náuseas. el desarrollo de la microtia suele ser un evento esporádico ocasional, y es importante que los padres entiendan que la deformidad no fue causada por ninguna acción de la madre antes o durante el embarazo, y que el riesgo de recurrencia en la familia es de aproximadamente cinco por ciento, es decir, uno de cada veinte (12)(13).

G. Factores genéticos

Una amplia variedad de pacientes con microtia (15 a 60 %) presenta anomalías adicionales. Entre 5 millones de nacidos vivos y no vivos, se identificaron 818 casos con al menos una anomalía congénita importante asociada; estos hallazgos forman la base para definir síndromes específicos. Las anomalías congénitas más frecuentes asociadas

a la microtia son paladar hendido (12,8 %), labio y paladar hendido (11,5 %), anoftalmía/microftalmía (11,5 %), asimetría facial (10,6 %), macrostomía (6,4 %), polidactilia preaxial (2,2%), holoprosencefalia (2,2%) y dermoides epibulbares (1,7%))18=

Los síndromes más comunes asociados con la microtia son el espectro oculoauriculovertebral (OAVS), el síndrome de Goldenhar (GS)/microsomía hemifacial/microsomía craneofacial (MCF), síndrome de Treacher Collins, Nager, DiGeorge o delección 22q, síndrome de Townes-Brock (TBS) y síndrome branqui oto-rena. (BOR).(17)

Espectro oculoauriculovertebral (OAVS)

El OAVS es el síndrome asociado a la microtia más extensamente estudiado, el cual es un trastorno heterogéneo complejo que involucra los derivados del primer y segundo arco branquial. El OAVS es amplio, con anomalías que incluyen asimetría facial resultante de hipoplasia maxilar y/o mandibular, marcas preauriculares o faciales; malformaciones del oído tales como microtia, anotia o atresia aural; y pérdida de audición. En una población turca con GS, la microtia estaba presente en el 52 % de los pacientes. El cuarenta por ciento de los pacientes con OAVS muestran una fuerte expresión alélica de BAPX1, un gen que pertenece a la familia de factores de transcripción NK-2 y juega un papel esencial en el desarrollo craneofacial, las anomalías de BAPX1 están presentes en los fibroblastos de los pacientes, lo que sugiere que la desregulación epigenética de BAPX1 juega un papel importante en este síndrome. (18)

Síndrome de Goldenhar (SG) /Microsomía hemifacial/Microsomía craneofacial (MCF)

La MCF es una condición congénita caracterizada por hipoplasia asimétrica de las estructuras craneofaciales, que más comúnmente incluyen la mandíbula y el oído. Se han identificado mutaciones heterocigotas en el gen EFTUD2 en un subgrupo de pacientes con disostosis mandibulofacial con microcefalia que se superpone con MCF. Se encontró un vínculo sugestivo con una región en el cromosoma 14q32 mediante un análisis de vínculos del genoma completo en dos familias con características de MCF. El gen candidato más interesante en la región vinculada fue GSC.(19)

Síndrome de Treacher Collins

El síndrome de Treacher Collins es un trastorno autosómico dominante que se presenta fenotípicamente con huesos faciales hipoplásicos, microtia, micrognatia, paladar hendido y anomalías auditivas.64 81 Se han identificado mutaciones en el gen TCOF1 como la causa del síndrome de Treacher Collins en hasta el 78% de pacientes. TCOF1 codifica una proteína llamada melaza, que juega un papel activo en el desarrollo embrionario temprano en las estructuras que se convierten en huesos y otros tejidos de la cara.(20)

Síndrome de Nager

El síndrome de Nager se presenta con micrognatia, defectos del oído externo, estenosis del canal auditivo externo, pérdida auditiva conductiva bilateral, paladar hendido, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal alto, pulgares hipoplásicos o ausentes y defectos variables en los dedos de los pies y las extremidades inferiores. La mayoría de los casos del síndrome de Nager son esporádicos, aunque se han descrito casos tanto familiares autosómicos recesivos como dominantes.(21)

Síndrome de DiGeorge

El síndrome de DiGeorge es una de las presentaciones más comunes de microdelección asociada con el síndrome de delección 22.q11.2. (22)En la mayoría de los casos, la delección elimina 3 mbp de ADN que codifica aproximadamente 30 genes. Específicamente, se elimina el gen TBX1 humano, que es necesario para el desarrollo del oído y se expresa en múltiples tejidos durante la embriogénesis. Las características del síndrome de DiGeorge incluyen oído anomalías auditivas, anomalías craneofaciales, hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides y malformaciones cardíacas. Las orejas suelen ser de implantación baja, pequeñas y con un plegado anormal del pabellón auricular.(23)

Síndrome de Townes-Brock (STB)

El STB es un síndrome autosómico dominante raro con una combinación de anomalías anales, renales, de las extremidades y del oído. STB es causado por mutaciones en el gen SALL1 en el cromosoma 16q.4; TBS y SG tienen un número significativo de características superpuestas, que incluyen defectos del primer y segundo arco y defectos preaxiales de las extremidades superiores. Las similitudes fenotípicas entre STB y SG sugieren que pueden tener una etiología genética común.(24)

Síndrome branquio-oto-renal (BOR)

El síndrome branquiótico (SBO) es un trastorno del desarrollo autosómico dominante caracterizado por quistes en la hendidura branquial, anomalías auriculares o del canal auditivo externo, fosas preauriculares y pérdida de la audición. El síndrome de BOR se diagnostica cuando el SBO se acompaña de malformaciones adicionales del riñón o del tracto urinario. Se ha demostrado que las mutaciones en SIX1 y EYA1 causan SBO, mientras que las mutaciones en SIX5 y EYA1 pueden causar el síndrome de BOR. Ambos están asociados con microtia, entre varios otros defectos craneofaciales.(25)(26)

Se han mapeado cuatro loci genéticos para BOS/BOR4: BOR1, BOR2, BOS2, y BOS3. A excepción de BOS2, se han identificado los genes correspondientes. EYA1 fue el primer gen identificado para el síndrome BOR en el locus BOR1 y se encuentra en aproximadamente el 40 % de los casos. (19)

H. Patologías asociadas

Hipoacusia

El desarrollo embriológico implica que la microtia suele ir acompañada de una patología del oído medio. En la microtia clásica, suele haber atresia del conducto auditivo y trastornos osiculares auditivos - síndrome de Konigsmark (microtia, atresia del conducto auditivo externo e hipoacusia conductiva).(27) (28)

Las deformidades del oído medio pueden ir desde un canal estrecho y un trastorno osicular auditivo menor hasta huesecillos auditivos hipoplásicos fusionados y mala aireación del hueso mastoides. Hay que tener en cuenta que, dado que los pacientes con atresia tienen conductos auditivos como todos los demás, pueden provocar inflamación del oído medio (otitis media) aunque no tengan conducto auditivo externo. Por lo tanto, si no se puede confirmar este diagnóstico mediante otoscopia, en caso de sospecha de otitis media en el oído deformado, es razonable prescribir antibióticos.(29)

Patología de la región maxilofacial

Dado que el pabellón auricular se desarrolla a partir de los tejidos de los arcos branquiales, no es sorprendente que un gran porcentaje de pacientes con microtia presenten componentes faciales deficientes que se originan a partir de estos elementos embrionarios. La manifestación como una mitad reducida de la cara, afección conocida como microsomía hemifacial, es básicamente un subdesarrollo de los maxilares y los tejidos blandos suprayacentes. La manifestación genética grado III más completa de esta afección incluye defectos del oído externo y medio, hipoplasia del maxilar superior e inferior, huesos malar y temporal, macrostoma y hendiduras faciales laterales, parálisis del nervio facial, atrofia de los músculos faciales y parotídeos, incluso los músculos palatinos pueden estar debilitados en el lado implicado.(30)

Riñones y tracto urinario

Las anomalías del tracto urogenital aumentan en presencia de deformidades auriculares, especialmente cuando el paciente padece otras manifestaciones de subdesarrollo facial. Algunos pacientes pueden presentar subdesarrollo de los genitales (hipospadias, agenesia de los genitales femeninos), diversos trastornos renales (riñón en herradura, agenesia renal unilateral, colocación pélvica del riñón, etc.). Sin embargo, estas anomalías no causan anomalías potencialmente mortales de los órganos genitourinarios. El análisis de orina rutinario puede revelar hematuria latente o proteinuria, pero lo más frecuente es que no muestre nada. En las infecciones urinarias recurrentes en pacientes con microtia, la investigación de la función renal debe comenzar con una ecografía renal antes de utilizar técnicas más invasivas para detectar patología. Debido a la mayor incidencia de enfermedades del tracto genitourinario en pacientes con microtia, es aconsejable realizar exámenes periódicos con ecografía.(31)

Columna cervical (cuello)

Las anomalías de la columna cervical son más frecuentes en pacientes con microtia cuando existen los denominados defectos de la línea media, como trastornos cardíacos o renales o labio leporino y paladar hendido. Dado que los síntomas neurológicos asociados son poco frecuentes, la incidencia de estas anomalías es bastante baja en los

pacientes con microtia. El síndrome de Goldenhar (displasia oculoauriculovertebral) es una afección en la que se combina un defecto auricular con la presencia de un quiste dermoide del ojo y suele haber una anomalía de la columna cervical. Si se observa que un paciente con microtia tiene un dermoide en el ojo o restricción del movimiento del cuello, debe investigarse la función renal y evaluarse la columna cervical.(12)

Diagnóstico y examen físico

El Diagnóstico se realiza apenas nace el recién nacido debido a que se sabe que aproximadamente el 20-60 % de los pacientes con microtia congénita tienen anomalías asociadas o un síndrome identificable, los pacientes con microtia deben ser examinados en busca de otras características dismórficas. los médicos deben realizar un historial completo que incluya infecciones de oído, hitos del habla y el lenguaje, y antecedentes familiares de pérdida auditiva y anomalías del oído.

Examen físico: se debe realizar un examen físico completo del bebé en busca de hallazgos sindrómicos asociados. También es fundamental vigilar el medio el estado del oído en el oído típicamente formado para garantizar que se mantenga una audición óptima para el oído con mejor audición.(28)

Evaluación de la audición: cuando los bebés presentan microtia y atresia aural, los oídos afectados generalmente no pasarán la prueba de detección de audición para recién nacidos (NHS). Independientemente de los resultados del NHS, estos bebés deben ser derivados directamente a un audiólogo para someterse a una prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico de diagnóstico ambulatorio. El examen de audición para recién nacidos es obligatorio Independiente de la presencia o ausencia de un conducto auditivo externo, el bebé con microtia o con una malformación auricular grave debe ser remitido a un audiólogo pediátrico.(12)

I. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son la eliminación de un defecto cosmético, la mejora de la función auditiva y la prevención de complicaciones. El método principal de su logro es quirúrgico. La elección de la intervención quirúrgica depende de la gravedad de la microtia, el grado de desarrollo del canal auditivo y la displasia concomitante de las estructuras óseas regionales. En el tratamiento de pacientes con malformaciones congénitas del oído externo y medio, se pueden distinguir dos áreas principales: mejora de la audición su corrección estética y a su vez la parte psicológica será de gran ayuda para estos pacientes. (32) (31).

Tipos de operaciones de restauración auditiva:

Implantación de audífonos

Si la restauración auditiva natural no es posible, el médico utiliza un implante especial con fijación ósea. El implante es un procesador de sonido de alto rendimiento unido a una placa de titanio. Se coloca detrás de la oreja afectada, integrándose con el hueso del cráneo. Este implante no se implanta en niños menores de 5 años, sin embargo, antes del inicio de la edad operable, el dispositivo puede sujetarse a la cabeza con un vendaje elástico suave.(30)

Atresioplastia

Esta operación está indicada para el tratamiento de la microtia asociada a la atresia y tiene como objetivo restaurar la audición normal abriendo y moldeando el canal auditivo. Un procedimiento quirúrgico bastante complejo realizado por un otólogo. Para el tratamiento de anomalías congénitas de la oreja, por regla general, se utiliza la otoplastia reconstructiva, diseñada para corregir defectos en el subdesarrollo de la aurícula o las consecuencias de su lesión, hasta la restauración por ausencia total o después de la amputación. Las tecnologías modernas de otoplastia reconstructiva permiten restaurar completamente el oído externo.(29)

Reconstrucción con injerto de costilla - Reconstrucción autóloga

Este procedimiento es el crecimiento de la oreja a partir de los propios tejidos del paciente. Para ello, el cirujano extrae fragmentos de la oreja del cartílago costal, produciendo un injerto completo, que luego se cubre con un colgajo de piel. La oreja, hecha de los propios tejidos del niño, está viva y crece con el niño, permaneciendo como una parte natural del cuerpo. Este tipo de operación no se realiza en niños menores de 6 años; esto se debe a una cantidad insuficiente de cartílago costal. Sin embargo, algunos cirujanos más experimentados pueden abordar este problema individualmente. Una ventaja de la reconstrucción cartilaginosa es la amplia base de conocimientos que se ha acumulado debido al amplio uso de este método en todo el mundo. La oreja reconstruida tiene sensación y vascularidad en comparación con una oreja aloplástica.(33)

La reconstrucción de cartílago permite crear una oreja oreja individualizada, que es tallada por el cirujano, para crear simetría con la oreja opuesta. Esto es ideal para diversas formas de microtia, en particular los grados de microtia en los que parte parte de la oreja remanente puede salvarse, y parte del defecto, como en la microtia de grado II. La escultura del cartílago costal es un arte verdaderamente quirúrgico y una tarea técnicamente difícil, asociada también al modelado de cierta similitud con la oreja opuesta. También hay que tener en cuenta que, a pesar de que al niño tras la extracción del cartílago costal le queda una cicatriz en la zona del tórax, el uso de tejidos propios en la reconstrucción de la oreja se considera el estándar de oro.(34)

Prótesis de oreja (oído artificial)

En algunos casos, si la reconstrucción no es posible, se utilizan prótesis. Las dentaduras postizas están hechas de silicona suave y duradera. La impresión para la reproducción se toma de la segunda oreja y se pinta a mano para que coincida lo más posible con el tono de piel del paciente. Las prótesis se unen con pegamento especial, clips o imanes, así como por osteointegración: unión a placas de titanio implantadas en el hueso en el lugar natural de la oreja. Restricciones de edad para la osteointegración: a partir de 4 años. Los huesos del cráneo del niño deben ser lo suficientemente fuertes para la operación.(12)

FIGURA 3

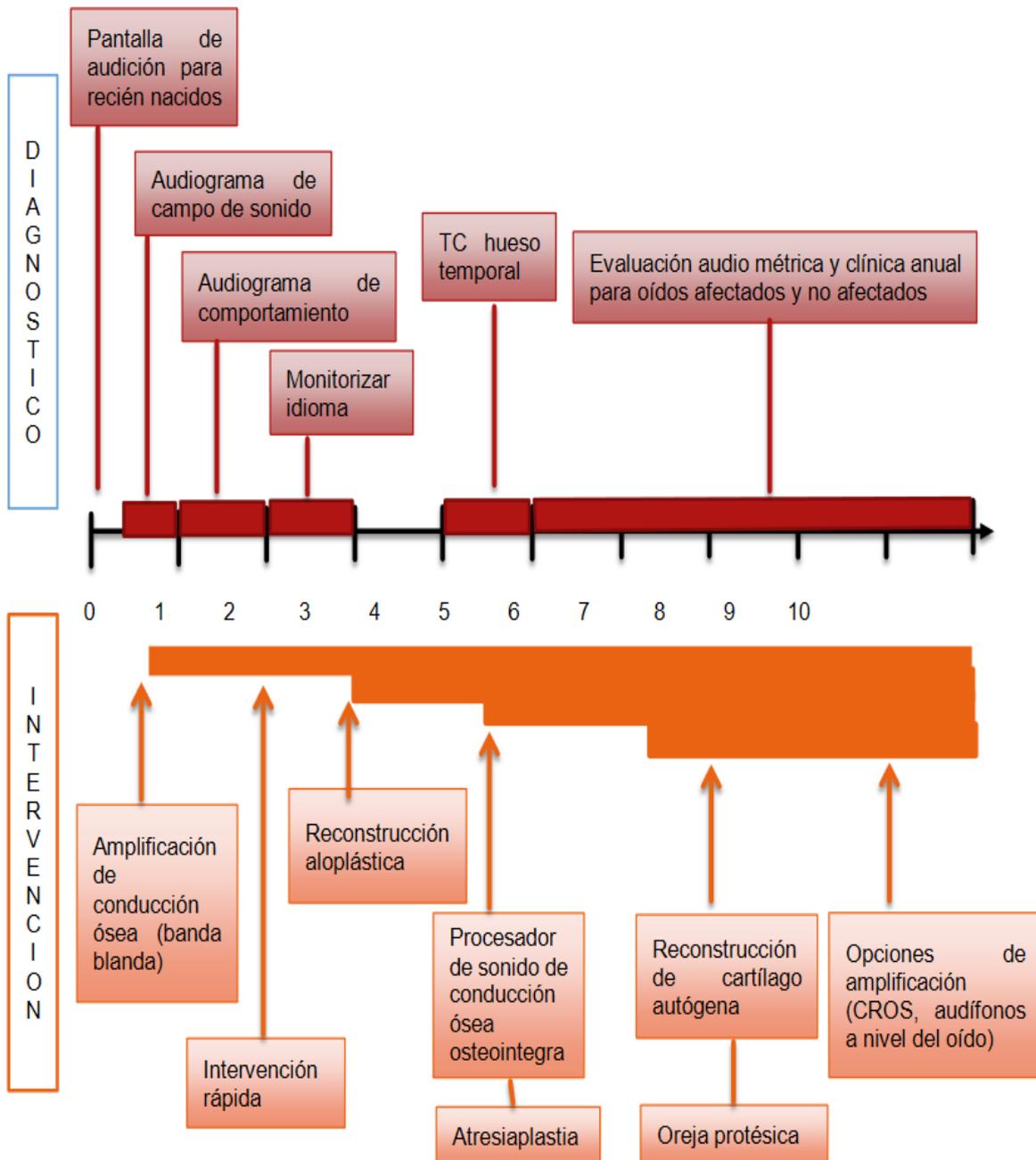


Figura 3. Cronología de las intervenciones de diagnóstico y tratamiento para microtia y atresia. Los estudios de diagnóstico se muestran en azul y las intervenciones en rojo. CROS, enrutamiento contralateral de la señal. Tomado de (Randall A. Bly, Murakami, & Sie, 2016)

J. Epidemiología

La prevalencia de los nacimientos es muy variable entre algunos países que oscilan entre 0.8 a 17.5 por 10.000 nacidos vivos. Pero se ha observado variación de prevalencias entre ecuatorianos, colombianos, bolivianos, chilenos y fineses en un rango que oscilan entre 0,3 a 4 por cada 10.000 nacimientos (34).

El oído pequeño o malformado tiende a ocurrir con una incidencia de 1 a 10 por cada 10.000 nacimientos al año y a su vez en muchas ocasiones se encuentra asociado con síndromes en la mayoría de los casos ocurre de forma aislada y unilateral, siendo el lado derecho el más afectado y en niños tiene una tasa más alta que en niñas, en sus grupos étnicos ocurre en los hispanos, asiáticos y andinos. Y en estas ocasiones se acompaña de la atresia en un 75% de los casos (35).

La mayoría de los casos esta condición es una mutación sin causa identificable se sabe que microtia tiene desencadenantes tanto genéticos como teratógenos, el teratógeno que se asocia a esta causa es la isotretinoína, datos más recientes se comprueban que el consumo de alcohol en el embarazo y el uso de metanfetamina aumenta los casos de microtia. La base genética es poco conocida, pero se ha identificado que tiene una base hereditaria que es el síndrome de treacher Collins (TCS) siendo un patrón de herencia autosómico dominante (11).

DISCUSIÓN

Datos de investigaciones en Gales; han determinado una prevalencia de microtia de 1.11 por cada 10.000 recién nacidos entre los años 1998 y 2007; sin embargo, en el periodo 2000-2018, dicho valor se incrementó a 2.13 por cada 10.000 nacimientos. La tasa de detección más precisa de más del doble del número de diagnósticos de microtia en este estudio se basó en el uso de enlaces de datos para permitir la recuperación de información de una combinación de datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios de atención secundaria, además de registros de médicos de atención primaria. Aunque la incidencia general es comparable a los estudios epidemiológicos de poblaciones predominantemente caucásicas en California, EE. UU. (2.2 por 10,000 nacimientos) y Suecia (2.4 por 10,000 nacimientos), es significativamente más alta que las tasas publicadas para Inglaterra (0-0,7 por 10,000 nacimientos) y de Europa occidental en su conjunto (0,88 por 10,000 nacimientos). La proporción de sexos en dicha cohorte (64% hombres: 36% mujeres) está en línea con los datos europeos contemporáneos de estudios fineses y alemanes, además de poblaciones étnicas heterogéneas en Japón, Estados Unidos, Venezuela y México.(36)(37)(38)

Sin embargo, en la Tabla 1 se observa una compilación de información sobre la prevalencia de microtia a través de más de 90 programas a nivel mundial de vigilancia en enfermedades congénitas en Europa, América, China, Australia, EAU y Japón, donde se observa una prevalencia más alta en los programas de vigilancia basados en el hospital y en la verificación activa, lo que probablemente explica una proporción de las diferencias en la prevalencia. Es importante señalar que tres de los ocho programas basados en hospitales están en América del Sur y Central, y la población hispana tiene una prevalencia aparentemente más alta de microtia. Además, la microtia es una anomalía

externa, fácilmente reconocible en el examen físico posterior al parto; sin embargo, la forma menos grave de microtia es difícil de definir y el término puede usarse con una variabilidad considerable en entornos clínicos y en registros médicos. Esto podría dar lugar a una notificación excesiva o insuficiente de la microtia, lo que daría lugar a una exageración de la variación geográfica en la prevalencia. (36)

TABLA 1: Prevalencia (por 10.000 Nacimientos) y Razón de Prevalencia de Microtia por Principales Características Metodológicas del Programa de Vigilancia

	No. of programs	No. of cases	Prevalence (per 10,000 births)	Prevalence ratio	95% CI
Coverage					
Population-based	58	5089	1.68	1.00	Referent
Hospital-based	8	3828	2.97	1.77	1.70–1.85
ETOPFA ^a					
Reported	34	3975	1.84	1.00	Referent
Not reported	25	3141	1.74	0.95	0.90–0.99
Type of surveillance system ^b					
Active	11	1902	2.48	1.00	Referent
Passive	13	630	0.94	0.38	0.35–0.41

Fuente: Luquetti, D.V., Leoncini, E. and Mastroiacovo, P. (2011)

Por otra parte, desde el punto de vista antropológico, varios estudios hacen énfasis en que la variabilidad por regiones o países, la incidencia y manejo clínico de microtia es independiente de la influencia de la privación socioeconómica y, dada la homogeneidad de la población, es poco probable que esté relacionada con el origen étnico.(8)(12)

CONCLUSIONES

En términos generales, desde el punto de vista de análisis genómico, el proceso de formación del oído externo implica el uso de varios mecanismos moleculares, así como genes reguladores y proteínas que son fundamentales para un exitoso proceso formativo. Por tal razón, es imperativo profundizar en los parámetros de investigación no solamente en el ámbito socio-epidemiológico para determinar causales antropológicas, sino en el campo de la medicina molecular y traslacional para que el diagnóstico, tratamiento y corrección de esta anomalía congénita tenga un correcto mapeo, causales genéticas y un adecuado conocimiento del comportamiento de esta patología en el Ecuador

Los mecanismos genéticos y celulares que asocian a la morfogénesis normal del oído externo no están comprendidas por completo. Un mayor entendimiento de los mecanismos y procesos moleculares del desarrollo normal del oído contribuirá a dilucidar el desarrollo anormal del oído que da como resultado microtia y otras anomalías del oído.

Este estudio, es la primera etapa para el diagnóstico y trabajos futuros en cuanto al conocimiento, epidemiología y manejo clínico de la microtia en el Ecuador. Si bien es cierto, que no se presentan datos concretos en el país acerca de esta anomalía congénita, se ha verificado en consultas o intervenciones médicas, que muchos profesionales de la salud desconocen acerca de la etiología, manejo y distribución de esta patología en los recién nacidos. Por tal motivo es fundamental que este sea el primer paso para una socialización y actualización médica sobre este caso.

Aunque se han identificado muchas causas genéticas de la microtia, con el desarrollo de modelos animales que previsiblemente dan como resultado microtia aislada, todavía no se llega a comprender los procesos anormales lo suficientemente bien como para controlarlos. El trabajo futuro debe centrarse en estrategias de tratamiento para la microtia en modelos animales que eventualmente puedan traducirse a humanos ligados a los procesos genéticos de control de expresión de genes y factores de transcripción molecular.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Fontaines Rattia FM, Cáceres Gelvis M. Prevalencia de malformaciones congénitas fetales detectadas mediante ultrasonido. *Rev Científica C* [Internet]. 2022;15(1). Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjV-cSCiPz-AhWgr4QIHYSCT0QFnoECAgQAQ&url=https%3A%2F%2Fdoi.org%2F10.55361%2Fcmdlt.v15i1.30&usg=AOvVaw0ItlVRrJCvtBGINhzbz_ql_
2. Giraldo-Villegas E, Jaimes-Montaña IC. Malformaciones congénitas: incidencia y prevalencia en el departamento de Caldas, Colombia 2016-2017. *MedUNAB* [Internet]. 2022;25(2):193–216. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiextGXjvz-AhWMRjABHfZEC9oQFnoECA4QAw&url=https%3A%2F%2Ffi-admin.bvsalud.org%2Fdocument%2Fview%2F6pyjm&usg=AOvVaw20bP6PI9d_EPje8QPFcGWq
3. Chimah OU, Emeagui KN, Ajaegbu OC, Anazor C V., Ossai CA, Fagbemi AJ, et al. Congenital malformations: Prevalence and characteristics of newborns admitted into Federal Medical Center, Asaba. *Heal Sci Reports* [Internet]. 2022;5(3):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9059225/pdf/HSR2-5-e599.pdf>
4. Olaya M, Barragán P, Giraldo G, Castro J, Vanegas A, Beltrán D, et al. Minor malformations and other morphological abnormalities in series of fetal and perinatal necropsies in Bogota. *Patol Rev Latinoam* [Internet]. 2019;57:1–10. Available from: www.revistapatologia.com
5. Anomalías congénitas. Organ Mund la Salud [Internet]. Nota descr. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
6. Ronde EM, Esposito M, Lin Y, van Etten-Jamaludin FS, Bulstrode NW, Breugem CC. Long-term complications of microtia reconstruction: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2021;74(12):3235–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2021.08.001>
7. Chen X, Zhang R. Microtia epigenetics. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019;98(41):e17468. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/10110/microtia_epigenetics__an_overview_of_review_and.33.aspx
8. Wang P, Wang Y, Fan X, Liu Y, Fan Y, Liu T, et al. Identification of sequence variants associated with severe microtia-astresia by targeted sequencing. *BMC*

Med Genomics. 2019;12(1):1–12.

9. Liu Lei a, Liu Zhenzhong a, Lin Lin b PB. Uncovering the pathogenesis of microtia using bioinformatics approach. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2017; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165587617302136?via%3Dihub>
10. Tian-Yu Z, Bulstrode N. International consensus recommendations on microtia, aural atresia and functional ear reconstruction. *J Int Adv Otol* [Internet]. 2019;15(2):204–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6750779/>
11. Hartzell LD, Chinnadurai S. Microtia and Related Facial Anomalies. *Clin Perinatol* [Internet]. 2018;45(4):679–97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510818313939?via%3Dihub>
12. Chen W, Sun M, Zhang Y, Zhang Q, Xu X. Predicting the Risk of Microtia From Prenatal Factors: A Hospital-Based Case-Control Study. *Front Pediatr*. 2022;10(April):1–7.
13. Sanchez E, Laplace-Builhé B, Mau-Them FT, Richard E, Goldenberg A, Toler TL, et al. POLR1B and neural crest cell anomalies in Treacher Collins syndrome type 4. *Genet Med*. 2020;22(3):547–56.
14. Putri IL, Stephanie A, Pramanasari R, Kon M, Wungu CDK. The role of genetic factors in microtia: A systematic review. Vol. 11, *F1000Research*. 2022. 537 p.
15. Eric C. Meyers, Bleyda R. Solorzano, Justin James, Patrick D. Ganzer, Elaine S., Robert L. Rennaker, Michael P. Kilgard and Seth Hays. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2018;176(1):100–106.
16. Liu Q, Fan X, Liu S, Wang L, Jiang Y, Chen X. Maternal risk factors for severe microtia/atresia in China: A case-control study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018;115(September):139–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.09.033>
17. Alasti F VCG. Genetics of microtia and associated syndromes. 15(4):581–587.
18. Fischer S, Lüdecke H J, Wieczorek D, Böhringer S, Gillessen-Kaesbach G HB. Histone acetylation dependent allelic expression imbalance of BAPX1 in patients with the oculo-auriculo-vertebral spectrum. In: *Hum Mol Genet* 2006. 2016. p. 581–7.
19. Kelberman D, Tyson J CDC et al. Hemifacial microsomia: progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome. In: *Hum Genet*. 2021. p. 109(6):638–645.
20. Hao J, Liu Z, Kong W WJ. Treacher Collins syndrome: case report and literature review. In: *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2016. p. 20(13):582–584.
21. Norris R A, Scott K K MCS et al. Human PRRX1 and PRRX2 genes: cloning, expression, genomic localization, and exclusion as disease genes for Nager syndrome. In: *Mamm Genome*. 2019. p. 1000–5.

22. McDermid H E MBE. Genomic disorders on 22q11. In: *Am J Hum Genet.* 2002. p. 1077–88.
23. Emanuel B S, McDonald-McGinn D, Saitta S C ZEH. The 22q11.2 deletion syndrome. *Adv Pediatr.* In: *ADV PEDIATR.* 2018. p. 39–73.
24. Alasti F VCG. Genetics of microtia and associated syndromes. In: *J Med Genet.* 2019. p. 361–9.
25. Hone S W SRJ. Genetics of hearing impairment. In: *Semin Neonatol.* 2001. p. 531–41.
26. Branchio KSDKCCWVCGKWJ. syndrome: identification of novel mutations, molecular characterization, mutation distribution, and prospects for genetic testing. In: *Genet Test.* 1998. p. 251.
27. Tsang WSS, Tong MCF, Ku PKM, Bhatia KSS, Yu JKY, Wong TKC, et al. Contemporary solutions for patients with microtia and congenital aural atresia – Hong Kong experience. *J Otol* [Internet]. 2016;11(4):157–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joto.2016.11.001>
28. Liu Q, Wang Y, Yang T, Fan Y, Hou B, Chen Y, et al. Poor speech recognition, sound localization and reorganization of brain activity in children with unilateral microtia-atresia. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2022;16(1):78–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00478-9>
29. Patel KR, Benchetrit L, Ronner EA, Occhiogrosso J, Hadlock T, Shaye D, et al. Development of an interdisciplinary microtia-atresia care model: A single-center 20-year experience. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022;7(6):2103–11.
30. Rodríguez-Arias JP, Gutiérrez Venturini A, Pampín Martínez MM, Gómez García E, Muñoz Caro JM, San Basilio M, et al. Microtia Ear Reconstruction with Patient-Specific 3D Models—A Segmentation Protocol. *J Clin Med.* 2022;11(13).
31. Widodo DW, Mars R, Suwento R, Alviandi W, Oriza IID, Bardosono S. Satisfaction and health-related quality of life of patients with microtia following reconstructive surgery using the Nagata technique. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(9 September):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0256652>
32. Gutiérrez Gómez C, Ruiz Velasco Santacruz A, Romero Rubio A, Valdez Díaz B, Del Hierro Gutiérrez CE. Primer tiempo de reconstrucción auricular en microtia: simplificando el abordaje de piel. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana* [Internet]. 2020;46(3):303–18. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922020000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttps://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0376-78922020000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
33. Sharma M, G. SR, Kongara S, Jain V, K.S SR, Harijee A, et al. Microtia Reconstruction: Our Strategies to Improve the Outcomes. *Indian J Plast Surg.* 2023;130–7.
34. Cuccolo BS, N. G., Zwierstra BSc, M. J., Ibrahim MD, A. M., Peymani, A., Salim, A., & Lin S. Reconstruction of Congenital Microtia and Anotia: Analysis of Practitioner Epidemiology and Postoperative Outcome. *Int Open Access J Am Soc Platic Surg* 1-

8 [Internet]. 2019; Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/6635187>

35. Bly RA, Bhrany AD, Murakami CS, Sie KCY. *M i c r o t i a R e c o n s t r u c t i o n*. 2016;98195. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1064740616300669?via%3Dihub>
36. Luquetti DV, Leoncini E MP. Microtia-anotia: a global review of prevalence rates. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;
37. Harris J, Källén B RE. The epidemiology of anotia and microtia. *J Med Genet*. 2019;
38. Jovic TH, Gibson JAG, Griffiths R, Dobbs TD, Akbari A, Wilson-Jones N, Costello R, Evans P, Cooper M, Key S LR and WI. Microtia: A Data Linkage Study of Epidemiology and Implications for Service Delivery. *Front Pediatr*. 2021;