



Coexistencia de dismorfias faciales y malformaciones congénitas en fetos humanos

Coexistence of facial dysmorphia and congenital malformations in human fetuses

Isvel Zaldivar Garit¹✉^{ID}, Elisa Maritza Linares Guerra²^{ID}, Deysi Licourt Otero³^{ID},
Rafaela Díaz del Pino¹^{ID}, Mileidys León García¹^{ID}

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Pinar del Río "Hermanos Sainz Montes de Oca". Pinar del Río, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 29 de septiembre de 2020

Aceptado: 22 de octubre de 2020

Publicado: 22 de febrero de 2021

Citar como: Zaldivar Garit I, Linares Guerra EM, Licourt Otero D, Díaz del Pino R, León García M. Coexistencia de dismorfias faciales y malformaciones congénitas en fetos humanos. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(1): e4618. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4618>

RESUMEN

Introducción: el dismorfismo facial es un tema abordado desde múltiples aristas. Las coexistencias de estos y otras afectaciones del cuerpo humano pueden tener su explicación en los procesos que ocurren durante la formación del embrión.

Objetivo: determinar la relación entre el dismorfismo facial y malformaciones congénitas presentes en sistemas de órganos, en fetos humanos.

Métodos: se realizó una investigación observacional analítica y transversal a 42 fetos humanos producto de interrupciones de embarazo. Se realizó durante la autopsia medición de estructuras faciales. Se tuvo en cuenta perfil facial, simetría, existencia de hipoplasias faciales y malformaciones congénitas en diferentes sistemas de órganos.

Resultados: se observó un 66,7 % de fetos masculinos, la edad materna promedio fue de $29,3 \pm 7,5$ años. Las dismorfias del perfil facial (73,8 %), la región frontal (57,1 %) y la mandíbula (54,7 %) fueron más frecuentes. Solo las malformaciones cardiovasculares mostraron una correlación positiva, significativa con los signos dismórficos faciales ($p=0,006$; $R=0,414$).

Conclusiones: el dismorfismo facial de fetos humanos se relacionó con las malformaciones del sistema cardiovascular. Estos resultados pueden ser útiles en el diagnóstico precoz de los defectos congénitos del corazón.

Palabras Clave: Cardiopatía; Anomalías Congénitas; feto; Micrognatismo; Retrognatismo.

ABSTRACT

Introduction: facial dysmorphia is a topic approached from multiple angles. The coexistence of these and other disorders of the human body can be explained by the processes that occur during the development of the embryo.

Objective: to determine the relationship between facial dysmorphia and congenital malformations present in the system of organs in human fetuses.

Methods: an analytical, cross-sectional, observational research was carried out on 42 human fetuses resulting from pregnancy interruptions. During the autopsy, facial structures were measured. Facial profile, symmetry, existence of facial hypoplasias and congenital malformations in different system of organs were considered.

Results: 66,7 % of male fetuses were observed, average maternal age was $29,3 \pm 7,5$ years. Dysmorphia of the facial profile (73,8 %), the frontal region (57,1 %) and the jaw (54,7 %) were more frequent. Only cardiovascular malformations showed a positive, significant correlation with signs of facial dysmorphia ($p=0,006$; $R=0,414$).

Conclusions: facial dysmorphia in human fetuses was related to malformations of the cardiovascular system, which could be useful in the early diagnosis of congenital heart defects.

Keywords: Heart Diseases; Congenital Abnormalities; Fetus; Micrognathism; Retrognathia.

INTRODUCCIÓN

La medición de los seres humanos para comprender su variación física se ha practicado por mucho tiempo y es conocida como antropometría. Se deriva de la medición de todo el cuerpo del ser humano o partes individuales de este, por ejemplo, cara, nariz, extremidades y órbita.⁽¹⁾ Las variaciones de estas mediciones con respecto a los estándares conocidos para la especie humana, han sido abordadas desde la antigüedad por diversas especialidades médicas y no médicas.

La dismorfología es el estudio de defectos estructurales de origen prenatal que afectan la anatomía (morfología) del individuo. Es una herramienta importante en el enfoque de genética clínica que ha permitido la estandarización de la terminología descriptiva, utilizada para definir desviaciones de la estructura normal. Muchos defectos del nacimiento que afectan el complejo craneofacial, tienen un efecto importante en la apariencia del cuello, cabeza y cara, denominándoseles rasgos dismórficos faciales.

Muchas características anormales de la cara son continuas, por lo tanto, pueden medirse. Sin embargo, también hay características discontinuas que causan dismorfismo facial, por ejemplo: hoyos pre auriculares que no se observan en la cara normal. Si tales desviaciones están presentes de forma aislada, son consideradas malformaciones menores y tiene poca importancia clínica. Sin embargo, si hay una combinación de varias características dismórficas "menores", pueden ser parte de una entidad clínica de mayor significado. Los cambios en el complejo craneofacial son comunes, no solo en malformaciones craneofaciales aisladas sino también en una gran cantidad de malformaciones sistémicas.⁽²⁾

Los dimorfismos faciales pueden proporcionar pistas importantes para el diagnóstico de anomalías cromosómicas o genéticas. El diagnóstico posnatal de dismorfismo facial es bien conocido en pediatría, y se basa principalmente en el diagnóstico de patrones, relacionados con la existencia de una o múltiples características faciales, como orejas bajas, hipo o hipertelorismo, órbitas pequeñas, micrognatia y retrognatia. En algunos casos las

características son detectables prenatalmente y más de 250 síndromes están asociados con un crecimiento desproporcionado de rasgos faciales fetales.

La evaluación ecográfica de la cara fetal ha comenzado recientemente a formar parte de la encuesta anatómica de rutina. Es posible obtener imágenes del perfil facial fetal en la mayoría de los exámenes de ultrasonido después de las 12 semanas de gestación. Las vistas axial y coronal de la cara fetal han sido estudiadas y descritas previamente, lo que ha facilitado la elaboración de normogramas de la frente, órbitas, nariz, cresta alveolar, mandíbula, surco nasolabial y la barbilla.⁽³⁾

Todos los humanos tienen rasgos similares en la cara, pero sus proporciones y relaciones varían de una cara a otra dentro de un grupo o raza. El conocimiento de la proporción facial, a pesar de los adelantos en la genética molecular, es todavía complejo. Incluso en síndromes donde la base molecular se ha elucidado, la dismorfología clínica retiene valor; desde el descubrimiento de la mutación la búsqueda de los rasgos dismórficos es una tarea laboriosa en la mayoría de los síndromes genéticos.

Las anomalías faciales pueden ocurrir aisladas o asociadas con anomalías cromosómicas o síndromes relacionados con un trastorno de crecimiento proporcional de las características faciales fetales. La mayoría de los defectos reportados pueden ser diagnosticados durante la vida prenatal.⁽⁴⁾

Por el valor que puede tener la existencia de dismorfias faciales en fetos con defectos a nivel de determinados sistemas de órganos, se ha realizado la búsqueda de patrones dismórficos que faciliten el diagnóstico precoz de defectos congénitos y de esa forma aplicar tratamientos oportunos que elevarían la calidad de vida de los pacientes y disminuiría la frecuencia de complicaciones en los mismos.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la relación entre el dismorfismo facial y malformaciones congénitas presentes en diferentes sistemas de órganos de fetos humanos con edades entre 20 y 26 semanas.

MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional analítica y transversal en fetos obtenidos a partir de interrupciones de embarazo realizadas entre enero del 2019 y mayo del 2020 en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" de la provincia Pinar del Río, Cuba.

Durante el periodo señalado, se realizaron 77 interrupciones, de las cuales solo fue posible estudiar 42 fetos, seleccionados a través de un muestreo no probabilístico de tipo intencional, según el cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión: fetos producto de interrupciones de embarazo por indicación en consulta de genética provincial de Pinar del Río con edad gestacional entre 20 y 26 semanas.

Se excluyeron aquellos fetos que por el demorado trabajo de parto presentaban rostro macerado, que producto de un periodo expulsivo trabajoso sufrieron amputaciones o lesiones en la cara y aquellos en los cuales alguno de sus padres hubiese nacido o contara con una nacionalidad no cubana.

Los fetos se obtuvieron por inducción del parto. Durante las necropsias fetales, después de realizar la búsqueda de las dismorfias faciales se realizó la incisión en Y para abrir pared anterior, se retiró en cada caso el bloque visceral íntegro. Se conservó en Formol al 10 % durante 24 horas para su posterior disección.

Se utilizaron los métodos empíricos de observación y medición, así como la técnica de análisis documental, se revisaron los informes del examen macroscópico y se conformó la planilla de recolección de datos.

En cada uno de los fetos se realizaron 11 mediciones antropométricas para conocer: peso, simetría de la cara, presencia de hipoplasia facial, perfil facial, presencia de dismorfias en región frontal y otras estructuras faciales como ojos, nariz, filtrum, boca, mandíbula y pabellón auricular. Todas las mediciones fueron realizadas por una misma persona, previo entrenamiento. Se utilizó el mismo instrumental para toda la muestra; se realizó la calibración periódica de los mismos. Las mediciones fueron realizadas en el siguiente orden.

- **Peso:** se utilizó una pesa Chatillon® presente en el salón de necropsias del departamento de Anatomía patológica del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Antes de cada medición se realizó calibración con 50g y 100g, en cada caso se realizaron dos mediciones, se tomó como valor definitivo el promedio de ambas.
- **Mediciones de estructuras del macizo facial:** en relación a estas, no se incluyeron anomalías mayores internas. Para la evaluación de las dismorfias faciales se tuvo en cuenta dos momentos del examen anatomopatológico, la evaluación directa durante la autopsia y la evaluación realizada, posteriormente, a partir de fotografías digitales en los planos frontal y sagital, con la utilización de cámara profesional Cannon®, a una distancia de 60cm, junto a la cara del feto se ubicó un Pie de rey Vernier 1/128x6 pulgadas, utilizado como calibrador, y luego se utilizó software Motic Images Plus 2.0ML para la mensuración.

Mediciones obtenidas por evaluación directa.

- **Pabellón auricular:** se valoró morfología, presencia de fositas y de apéndices pre auriculares.

Mediciones obtenidas a partir de fotografía digital

A- Plano frontal

- **Simetría facial:** se trazó una línea que pasara por el puente nasal y punta de la nariz, filtrum y mentón.
- **Hipoplasias:** se trazó una línea horizontal que pasara por la línea supraciliar y otra línea paralela que pasara por el punto subnasal, se dividió la cara en tres tercios superior, medio e inferior.
- **Región frontal:** se utilizó la técnica descrita, anteriormente, pero esta vez para comparar proporciones de la región en cuestión en relación del resto de las regiones de la cara.
- **Ojos:** en el feto normal, con edad gestacional entre 20 y 26 semanas, se ven las hendiduras palpebrales horizontales, y libres de secreciones. En el presente estudio se valoró la existencia de hipotelorismo e hipertelorismo teniendo en cuenta la distancia intercántica que se mide entre los cantos internos de los ojos.
- **Hipotelorismo:** distancia intercántica menor que la medida entre el ángulo interno y externo del ojo.

- Hipertelorismo: distancia intercántica mayor que la medida entre el ángulo interno y externo del ojo.
- Hendiduras palpebrales: se observó la simetría y la presencia de epicantos. En las facies mongoloides las hendiduras palpebrales tienen una inclinación de abajo-arriba desde el ángulo interno del ojo. Facies antimongoloides las hendiduras palpebrales tienen una inclinación de arriba-abajo desde el ángulo interno del ojo.
- **Boca:** se midió para comparar proporcionalidad teniendo en cuenta que debe coincidir con 1,5 medidas de un ojo.

B- Plano sagital.

Perfil facial: se midió a partir del ángulo de convexidad facial para el cual se trazó una línea por los puntos glabellar, subnasal y pogonión (punto más anterior de la barbilla.⁽⁵⁾) ;este ángulo debe medir, en condiciones normales, entre 165° y 175.

- **Nariz:** se comprobó el tamaño de la nariz, es una vertical desde la base de la columela y el nasión. La amplitud nasal es una horizontal entre las márgenes externas de las alas nasales. Para las mediciones relacionadas con las dismorfias nasales se realizaron fotografías digitales en los planos frontal y sagital.
- **Filtrum:** fue medido desde el borde posterior de la columela, a la parte superior del labio superior y comparado posteriormente con tablas, según edad gestacional, planteadas por estudio anterior.⁽⁴⁾
- **Mandíbula:** se trazaron las líneas correspondientes al plano Frankfort (pasa por los puntos antropométricos, orbital (punto más caudal del borde infraorbitario.⁽⁵⁾) y porión (parte más craneal del borde superior del meato acústico externo.⁽⁵⁾) y línea facial (plano que pasa por los puntos antropométricos nasión (punto de la línea media, que se corresponde con la unión de los huesos nasales y frontal.⁽⁵⁾) y pogonión). El ángulo formado por ambas líneas indicó la presencia de ortognatia, prognatia o retrognatia.

El estudio macroscópico de los diferentes sistemas de órganos fetales se realizó con la utilización de estereoscopio Motic con objetivo 1X, y un aumento de la imagen de 50 veces, se tuvo en cuenta para el estudio la presencia o ausencia de malformaciones visibles con el equipamiento utilizado, en los sistemas nervioso, cardiovascular, digestivo, osteomioarticular, genitourinario y endocrino.

Los datos obtenidos se almacenaron en un libro de Microsoft Excel para Window 2007. Los datos se describieron mediante estadígrafos de posición (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (porcentajes), según el tipo de la variable.

Las variables categóricas dicotómicas fueron codificadas en variables ficticias asociadas a los estratos, esto permitió aplicar estadística inferencial mediante la prueba de correlación de Pearson con un 95 % de certeza.

Se calculó en todos los casos el Índice de desviación estándar (IDE o Z Score) del peso fetal, tratado como variable cuantitativa continua. Utilizando la fórmula $Z\text{-score} = (x - \bar{x})/SD$. El valor de Z - score, se interpreta en cuanto a la magnitud de la desviación del valor obtenido frente al valor asignado, con relación a la desviación del grupo. El valor de Z - score se puede alejar hacia valores bajos o altos, aceptables hasta dos unidades en valor absoluto. La escala de interpretación es:

|Z-score| ≤2 Satisfactorio

2 < |Z-score| ≤3 Cuestionable

|Z-score| >3 Insatisfactorio

En el presente estudio se consideraron para la evaluación del peso los siguientes criterios:

- Los valores de Z-score encontrados entre - 2 DS a 2 DS, peso adecuado para edad gestacional.
- Los ubicados entre - 3 DS y - 2DS y entre 2 DS y 3 DS, peso regular para edad gestacional.
- Los inferiores a -3 DS y superiores a 3 DS, peso inadecuado para edad gestacional.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó con los sistemas SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 22. Para todas las pruebas estadísticas se consideró el 95 % de confianza para denotar los eventos de interés como significativos.

El proyecto fue aprobado por el Consejo Científico y Comité de ética de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna".

Esta investigación se realizó en correspondencia con las regulaciones establecidas en la última versión de la declaración del Helsinki, relacionado con las investigaciones médicas en humanos (recomendaciones que guían a médicos en investigaciones biomédicas que involucran a sujetos humanos) y con las regulaciones estatales vigentes en la República de Cuba.

El consentimiento informado fue solicitado de modo escrito a las madres, en la consulta de asesoramiento genético donde la pareja luego de ser dado el diagnóstico decide interrumpir el embarazo y autoriza la realización de la interrupción del embarazo y el posterior estudio del feto y anexos.

RESULTADOS

Del total de autopsias realizadas a fetos producto de interrupciones de embarazo, en el 90,5 % de los casos se encontró dismorfismo facial y todos presentaban al menos un defecto congénito responsable de la interrupción del embarazo. (Tabla 1)

El 66,7 % de los fetos estudiados correspondieron al sexo masculino. En el 69 % de los casos, la interrupción de la gestación ocurrió por presentar grandes defectos extracardiacos, el 61,9 % presentaban algún tipo de cardiopatía congénita. El 31 % de las interrupciones fueron realizadas durante la semana 23 de la gestación y la edad materna promedio fue de 29,3 años, con una desviación estándar de 7,5 años.

Al analizar la desviación de las edades maternas con respecto a su media se observa como esta incluye valores por encima de los 35 años de edad, momento en el que se considera a la madre como añosa. El promedio del peso fetal fue de 555 gramos, con una desviación estándar de 190 gramos, por ser esta tan amplia, se calculó el índice de desviación estándar del peso fetal en cada caso. Según la edad gestacional se observó que el IDE promedio para cada semana tuvo valores entre -dos y dos; adecuado para edad gestacional.

Tabla 1. Caracterización de la muestra en el momento de admisión en el estudio. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" de la provincia Pinar del Río, Cuba. 2020

Características		Valores. n (%)
Sexo	Femenino	14 (33,3)
	Masculino	28 (66,7)
Causa de Interrupción	Cardiopatía congénita	13 (31,0)
	Otra	29 (69,0)
Edad gestacional	20 semanas	6 (14,3)
	22 semanas	9 (21,4)
	23 semanas	13 (31,0)
	24 semanas	7 (16,7)
	25 semanas	7 (16,7)

Al analizar las diferentes dismorfias faciales encontradas en el estudio antropométrico, se observó como las dismorfias relacionadas con el perfil facial fueron las más frecuentes (73,8 %), seguidas por las dismorfias de la región frontal (57,1 %) y la mandíbula (54,7 %). (Tabla 2)

Tabla 2 Caracterización de las dismorfias faciales encontradas en la muestra.

Características	Valores. n (%)
Perfil facial dismórfico	31 (73,8)
Dismorfias de la región frontal	24 (57,1)
Dismorfias de la Mandíbula	23 (54,7)
Dismorfias de la Nariz	22 (52,4)
Dismorfias de los Ojos	21 (50,0)
Dismorfias del Filtrum	21 (50,0)
Asimetría facial	19 (45,2)
Dismorfias de la Boca	10 (23,8)
Dismorfias de Pabellón auricular	4 (9,5)
Hipoplasia facial	2 (4,8)

Se analizó la relación existente entre el dismorfismo facial y las malformaciones existentes en los diferentes sistemas de órganos. Se encontraron con mayor frecuencia los defectos congénitos del sistema cardiovascular observados en el 61,9 % de los casos, seguidos de los defectos del sistema osteomioarticular presentes en el 59,5 % de los casos estudiados. Al determinar la existencia de correlación entre los defectos de los diferentes sistemas y la presencia de dismorfismo facial se encontró que las malformaciones del sistema cardiovascular mostraron una correlación positiva y significativa con las dismorfias faciales, según la prueba de Pearson con un 95 % de certeza. (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación entre las dismorfias faciales y las malformaciones encontradas en los diferentes sistemas.

Características	Valores. n (%)	R(Significación bilateral)
Malformaciones cardiovasculares y dismorfia facial	26 (61,9)	0,414(0,006)
Malformaciones del sistema nervioso y dismorfia facial	10 (23,8)	-0,154(0,331)
Malformaciones del sistema digestivo y dismorfia facial	12 (28,6)	-0,115(0,469)
Malformaciones del sistema genitourinario y dismorfia facial	5 (11,9)	0,119(0,452)
Malformaciones del sistema osteomioarticular y dismorfia facial	25 (59,5)	-0,057(0,718)
Malformaciones del sistema endocrino y dismorfia facial	5 (11,9)	0,119(0,452)

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio impusieron el reto de realizar una búsqueda a profundidad sobre el tema, donde se encontró cómo el dismorfismo facial ha sido abordado desde disímiles aristas. Se han buscado asociaciones de determinadas enfermedades crónicas de origen genético con patrones dismórficos específicos.

Estrada Padilla y colaboradores corroboraron la existencia de patrones dismórficos en niños con leucemia linfoblástica aguda. El mismo artículo planteó cómo, en la muestra estudiada, predominaron los hijos de mujeres añosas; se atribuye esta incidencia al mayor tiempo que los óvulos permanecen expuestos a agentes teratógenos ambientales desconocidos. En este aspecto, a pesar de que la edad materna promedio es menor de 35 años,⁽⁶⁾ en el presente estudio, se observaron más madres añosas menores de 20 años lo que puede estar fundamentado en el análisis anterior, ya que que todos los fetos estudiados eran portadores de defectos congénitos.

Los datos referentes a la edad gestacional dependen en gran medida del momento en que por el Programa de Genética Médica se orienta la interrupción en estos casos, mientras que el peso fetal generalmente está en correspondencia con la causa de la interrupción, la gran dispersión de los resultados, con respecto al peso, puede estar dado por las diferentes edades gestacionales de los fetos pues todos presentaban grandes defectos congénitos.

Al analizar las dismorfias más frecuentes se observó que entre ellas existe cierta dependencia, pues para conocer el perfil facial es necesario ubicar puntos antropométricos en la región frontal y la mandíbula. Al estudiar el resto de las dismorfias se observó cómo aquellas que derivan en su desarrollo embrionario del proceso frontonasal aparecen con mayor frecuencia.

A pesar de no encontrar estudios similares para comparar estos resultados sí se encontraron investigaciones, que pueden, en cierta medida, facilitar la comprensión de los mismos. La respuesta puede estar en un grupo de células embrionarias denominadas células de la cresta neural.^(7,8)

La cresta neural es una población de células madre multipotentes que forman estructuras esenciales del cuerpo de los vertebrados. Surgen dentro del neuroectodermo después de la gastrulación, células de la cresta neural pre migratoria ubicadas en el dorso del tubo neural, expresan numerosos factores de transcripción, incluido *FOXD3*, *TFAP2* y *SOXE*. Alrededor del momento del cierre del tubo neural, las células de la cresta neural se separan de este al experimentar una transición de epitelial a mesenquimal, una característica compartida con células de cáncer metastásico, y luego migrar ampliamente para poblar sitios distantes en el embrión. En sus sitios finales, las células de la cresta neural se diferencian en más de treinta tipos de células diferentes, el rango de los cuales varía de acuerdo a su posición anterior o posterior y nivel de origen.^(7,8)

Las células de la cresta neural son células multipotentes y altamente migratorias que tiene bien definidas rutas migratorias específicas y llegan a objetivos precisos donde se diferencian diversos mecanismos que impulsan la migración celular colectiva, y se ven afectados por diferentes vías de señalización. A medida que se dispersan, las células de la cresta neural generalmente no se pueden distinguir de las de los tejidos embrionarios a través de los cuales se mueve.⁽⁹⁾

Las células de la cresta neural craneal surgen en poblaciones distintas, el prosencéfalo (intervienen en la formación del esqueleto frontonasal), el mesencéfalo (para formar el hueso y cartílago de la región nasal y la mandíbula) y el cerebro posterior (para formar el oído medio y los huesos del cuello).⁽¹⁰⁾

De ahí que la acción de un teratógeno u otra situación que lleve al daño de los genes que específicamente tienen que ver con el funcionamiento de este grupo de células, o subgrupos de ellas, provoque la aparición de un conjunto de rasgos dismórficos. Si la alteración ocurriera en aquellas que tienen su origen en las proximidades del prosencéfalo se afectaría el desarrollo normal de las estructuras derivadas del proceso frontonasal.

Además de los subgrupos antes mencionados de células de las crestas neurales cefálica, se pueden encontrar una subpoblación denominada células de las crestas neurales cardíacas, estas migran hacia el corazón; derivan de una región denominada Hox+ por la actividad del gen del mismo nombre. Este grupo celular juega un papel crucial en el desarrollo del corazón, pues participa en la remodelación de arcos faríngeos, tabicamiento ventricular y aorticopulmonar, y valvulogénesis. Por consiguiente, los defectos en la diferenciación de las células de las crestas neurales cardíacas son asociados con las enfermedades cardiocraneofaciales humanas.⁽¹¹⁾

Lo anteriormente planteado permite comprender la correlación existente en el presente estudio de las dismorfias faciales y los defectos cardiovasculares, a estos hallazgos algunos investigadores lo han nombrado neurocristopatías.⁽¹²⁾

El concepto de neurocristopatía surgió por primera vez en la embriología del rastreo de determinadas líneas celulares. Aunque los derivados de un único linaje de células de las crestas neurales pueden ser afectados por un cáncer o malformación dada, la idea original era que los derivados de las células de las crestas neurales pueden estar afectados simultáneamente en la misma enfermedad. Por lo tanto, las neurocristopatías pueden ocurrir de forma aislada o en combinación sindrómica con otros derivados afectados.⁽¹²⁾

Existe una amplia variedad de genes que han sido estudiados por la acción directa e indirecta que ejercen sobre este subgrupo de células de las crestas neurales. La mayor parte realizados en modelos animales, en uno de ellos a través de la ablación, en embriones de pollo, de las células de las crestas neurales cardíacas, se estudió la función de un grupo de genes.⁽¹³⁾

En otro estudio se investigó sobre el gen Hand1, miembro de la familia bHLH, factor de transcripción que desempeña un importante rol en el desarrollo de placenta, corazón, viscerocráneo, extremidades y sistema nervioso periférico, que se encuentra regulado, en parte, por el control de fosforilación de un par de treonina y serina.⁽¹⁴⁾

Existe una red reguladora de genes establecida que describe las vías moleculares que impulsan la formación y diferenciación de las células de las crestas neurales, sin embargo, todavía hay una falta de comprensión sobre la programación de células. Aunque se conoce sobre una compleja cascada de factores involucrados en la red reguladora de genes que contribuyen a la diferenciación definitiva de las células de la cresta neural.⁽¹⁵⁾

Se concluye que el dismorfismo facial de fetos humanos se relacionó con las malformaciones del sistema cardiovascular. Estos resultados pueden ser útiles en el diagnóstico precoz de los defectos congénitos del corazón.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

El autor principal tuvo a cargo el 40 % de la investigación, el resto de los autores contribuyeron en igual medida.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/4618

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yadav S, Malla B, Srivastava A. Anthropometric Study of Philtrum (Face) and other nasal parameters in Nepal. *Int. J. Mod. Anthropol.* [Internet]. 2018 [citado 30/06/2020]; 2(11): p. 163-180. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ijma/article/view/177213>
2. Ornoy A. Craniofacial malformations and their association with brain development: the importance of a multidisciplinary approach for treatment. *Odontology*. [Internet]. 2020 Jan [citado 30/06/2020]; 108(1): p. 1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172336/>
3. GOLDSTEIN I, TAMIR A, WEINER Z, JAKOBI P. Dimensions of the fetal facial profile in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Internet]. 2010 [citado 30/06/2020]; 35: p. 191-194. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/uog.7441>
4. Côrte Real I, Braga A, Nogueira R, Felino A, Valente F, Vaz P. Growth pattern of the philtrum in cases of normal and pathological fetal development. *Rev Port Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* [Internet]. 2016 [citado 30/06/2020]; 57(4): p. 223-228. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesa-estomatologia-medicina-dentaria-330-articulo-growth-pattern-philtrum-in-cases-S164628901630036X>

5. González Espangler L. Modelo cefalométrico predictivo para el brote de los terceros molares. Tesis de doctorado.. Universidad De Ciencias Médicas De Santiago De Cuba, Departamento De Ortodoncia.2019. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=713>
6. Estrada Padilla SA, Corona Rivera JR, Sánchez Zubieta F, Bobadilla Morales L, Corona Rivera A. Variantes fenotípicas menores en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del occidente de México. An Pediatr. [Internet]. 2015 [citado 30/06/2020]; 82(2): p. 75-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403313004967>
7. Mohlina S, Kunttas E, Persson C. Maintaining multipotent trunk neural crest stem cells as self-renewing crestospheres. Developmental Biology.[Internet]. 2019 Mar[citado 30/06/2020]; 447: p. 137–146. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664880/>
8. Vandamme N, Berx G. From neural crest cells to melanocytes: cellular plasticity during development and beyond. Cell Mol Life Sci. [Internet]. 2019 May [citado 30/06/2020]; 76(10): p. 1919–1934. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30830237/>
9. Giniunaite R, Baker R, Kulesa P, Maini P. Modelling collective cell migration: neural crest as a model paradigm. Journal of Mathematical Biology. [Internet]. 2019 [citado 30/06/2020]; 80: p. 481–504. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00285-019-01436-2>
10. Nakayama N, Pothiwala A, Lee J. Human pluripotent stem cell-derived chondroprogenitors for cartilage tissue engineering. Cell Mol Life Sci. [Internet]. 2020 Jul[citado 30/06/2020];77(13): p. 2543-2563. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915836/>
11. Arai H, Sato F. Metalloprotease-Dependent Attenuation of BMP Signaling Restricts Cardiac Neural Crest Cell Fate. Cell Rep. [Internet]. 2019 [citado 30/06/2020]; 29(3): p. 603–616. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618630/>.
12. Etchevers H, Dupin E, Le Douarin N. The importance and impact of discoveries about neural crest fates. Cornell University [Internet]. 2018 [citado 30/06/2020];: p. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/1808.00204>
13. Tang W, Martik M, Li Y, Bronner M. Cardiac neural crest contributes to cardiomyocytes in amniotes and heart regeneration in zebrafish. eLife. [Internet]. 2019 [citado 30 jun 2020]; 8: p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6721792/>
14. Firulli B, Firulli A. Partially Penetrant Cardiac Neural Crest Defects in Hand1 Phosphomutant Mice: Dimer Choice That Is Not So Critical. Pediatric Cardiology. [Internet]. 2019 [citado 30/06/2020]; 40(7): p. 1339–1344. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338559/>
15. Chacon J, Rogers C. Early expression of Tubulin Beta-III in avian cranial neural crest cells. Gene Expression Patterns. [Internet]. 2019 [citado 30/06/2020]; 34: p. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567133X19300675>