



Síndrome de Goldenhar: Reporte de un caso

Ronny Kershenovich Sefchovich,* Luis Martín Garrido García,** Abraham Burak Kalik***

Resumen

El síndrome de Goldenhar es la segunda malformación craneofacial más frecuente; de presentación esporádica o como herencia autosómico-dominante involucra los derivados del primer y segundo arco branquial. Sus características principales son las afecciones oculares, auriculares (oído y pabellón auricular) y vertebrales, de ahí su seudónimo espectro óculo-aurículo-vertebral (OAVS). Presentamos el caso de un neonato producto de una madre de 38 años de edad sin antecedentes, con características clínicas sugerentes de este síndrome.

Palabras clave: Síndrome de Goldenhar, malformación, arco branquial, afecciones.

Summary

Goldenhar Syndrome is the second most frequent craniofacial malformation; it can occur sporadically or as an autosomal dominant inheritance which involves derivatives of the first and second branchial arches. Its primary characteristics are the ocular, auricular (outer and inner ear) and vertebral manifestations, hence its pseudonym oculo-auricular-vertebral spectrum (OAVS). We present the case of a newborn product of a 38 year old mother with no family history with clinical signs of this syndrome.

Key words: Goldenhar syndrome, malformation, branchial arch, manifestations.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Goldenhar fue descrito por primera vez en 1963 por el Dr. Robert J. Gorlin. Se sabe que este síndrome es el segundo tipo de malformación craneofacial más frecuente y que involucra los derivados del primer y segundo arco branquial.¹ La incidencia de este síndrome puede variar en 1 en 3,500 a 1 en 5,600 recién nacidos vivos.^{2,3} La expresión de este síndrome es altamente variable, que puede manifestarse de manera leve y casi imper-

ceptible a una manifestación exagerada y compleja. Las características clínicas que se presentan por lo general son unilaterales, con predominio derecho, con una tasa de predilección masculino:femenino de 3:2.⁴ La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han presentado patrones de herencia autosómico-dominantes.^{2,2} Por lo que el riesgo de recurrencia es del 2% cuando es esporádico; si fuese autosómico-dominante, el riesgo es de 50% de recurrencia por cada embarazo.⁵

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un recién nacido, de término eutrófico masculino, producto de la Gesta II, de una madre de 38 años de edad (*Figura 1*), obtenido por cesárea por una desproporción cefalopélvica. La calificación de Apgar al minuto y a los cinco minutos fue de 8/9 respectivamente. Durante la exploración física inicial, el pediatra encontró los siguientes datos somatométricos: peso de 3.180 kg, una talla de 51 cm, un perímetro cefálico de 34 cm, un perímetro abdominal de 31 cm y un perímetro torácico de 32 cm; a nivel de cara se describió una poliotia bilateral y un labio hendido derecho. Se informó a los padres acerca de la situación y se pidió una interconsulta a genética.

* Médico Genetista.

** Cardiólogo Pediatra.

*** Neonatólogo Pediatra.

Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich

Hospital Ángeles Lomas

Vialidad de la Barranca S/N, Consultorio 340

Col. Valle de las Palmas

Huixquilucan, Estado de México 52763

Correo electrónico: genetista@citogen.com

Aceptado: 29-08-2007.

Al realizar la exploración física del producto por parte de genética se encontraron las siguientes dismorfias: fontanela anterior amplia de 4 x 5 cm con la sutura sagital abierta, frente amplia con las cejas y pestañas escasas, lesiones auriculares bilaterales en donde se observó un

pabellón auricular derecho con hélix terminal hipoplásico, apéndice preauricular derecho no pediculado de 0.3 x 0.2 cm, anterior al apéndice se apreció un mechón de cabello negro, apéndice preauricular pediculado izquierdo en la región del trago de 1.3 x 1.0 cm, en el centro del borde inferior del maxilar inferior del lado izquierdo se observó un hoyuelo, junto a la comisura labial derecha se observó un apéndice preauricular no pediculado de 0.3 x 0.3 cm, se notó una hendidura facial lateral que compromete la comisura labial (*Figura 2*), en la región sacra se apreció una mancha mongólica triangular con escaso cabello negro, al abrir el pliegue interglúteo se encontró un hoyuelo sacro con mechón de cabello negro (*Figura 3*). Al realizar el historial familiar se encontró que la madre presentó a los 30 años de edad un sangrado transvaginal, el cual al acudir con su médico particular se diagnosticó por ultrasonido una ausencia de la frecuencia cardíaca fetal y se procedió a la realización de un legrado uterino instrumentado a las 3 semanas de gestación, a este producto no se le realizaron pruebas genéticas. Dentro de la exploración física a los padres, solamente se observó en la madre un apéndice preauricular izquierdo.

Se realizaron ultrasonido renal y transfontanelar, los cuales se reportaron como normales. Se solicitaron placas en proyección AP y LAT de cráneo y columna en donde se

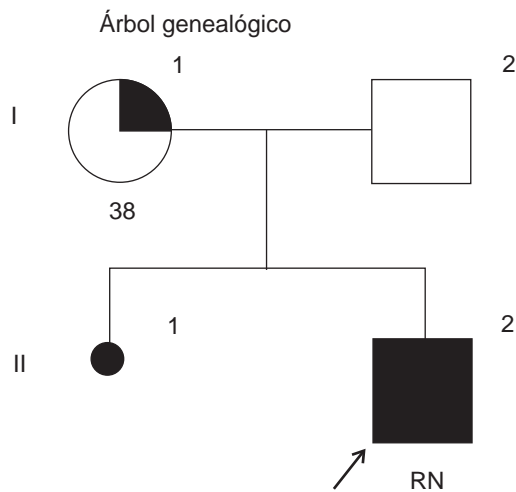


Figura 1. Se observa a II-2 como el probando. I-1 es la madre de 38 años con un apéndice preauricular izquierdo.



Figura 2. Dismorfias craneofaciales en el paciente.

Superior izquierda: Microtia, apéndice preauricular, mechón de cabello. Superior derecha: Apéndice preauricular. Inferior izquierda: Hendidura facial lateral. Inferior derecha: Apéndice preauricular adyacente a la hendidura facial.

apreció un disrafismo a nivel de paladar, así como anomalías en las costillas y una imagen radio-opaca a nivel de L5, lo que es sugestivo de un disrafismo espinal (Figura 4). Aunque la imagen de la columna se reportó como normal, se aprecian subjetivamente imágenes que corresponden a hemivértabras a nivel cervical y torácico. Se tomaron en cuenta estos datos radiológicos y se corroboraron por medio de una tomografía axial computada (TAC) de cráneo y una resonancia magnética nuclear (RMN) en donde se confirmó la presencia de un lipoma central no comunicante a nivel de



Figura 3. Hoyuelo sacro con mechón de cabello.

L5 (Figura 5). Se tomó un ecocardiograma Doppler en donde se reportó una insuficiencia de la válvula tricúspide transicional, un foramen oval permeable y un aneurisma del septum interatrial (Figura 6). Los potenciales evocados visuales con goggles mostraron discreto aumento en la onda p100. El resto de los estudios de laboratorio fueron normales. El cariotipo del paciente se reportó como 46, XY (Figura 7).

DISCUSIÓN

El 29 de agosto de 2006 murió el genetista orofacial Robert J. Gorlin, a los 83 años de edad. Fue gracias a él que se describieron más de 100 síndromes craneofaciales y genéticos, incluyendo al síndrome de Goldenhar, también conocido como microsomía hemifacial, displasia óculo-aurículo-vertebral, secuencia facio-aurículo-vertebral, espectro óculo-aurículo-vertebral y síndrome de Goldenhar-Gorlin descrito por primera vez en 1963.

Existe una gran cantidad de trabajos publicados en donde cada autor propone las características clínicas necesarias para hacer el diagnóstico. Sin embargo no se ha podido llegar a un consenso para definir características mayores o menores necesarias para establecer el diagnóstico. En el cuadro 1 se listan las características que generalmente los pacientes tienen, como es la microsomía hemifacial que puede o no verse en la etapa postnatal,⁶ microtia, anotia, apéndices preauriculares, dermoides epibulbares, colobomas en la región ocular, labio con o sin paladar hendido y

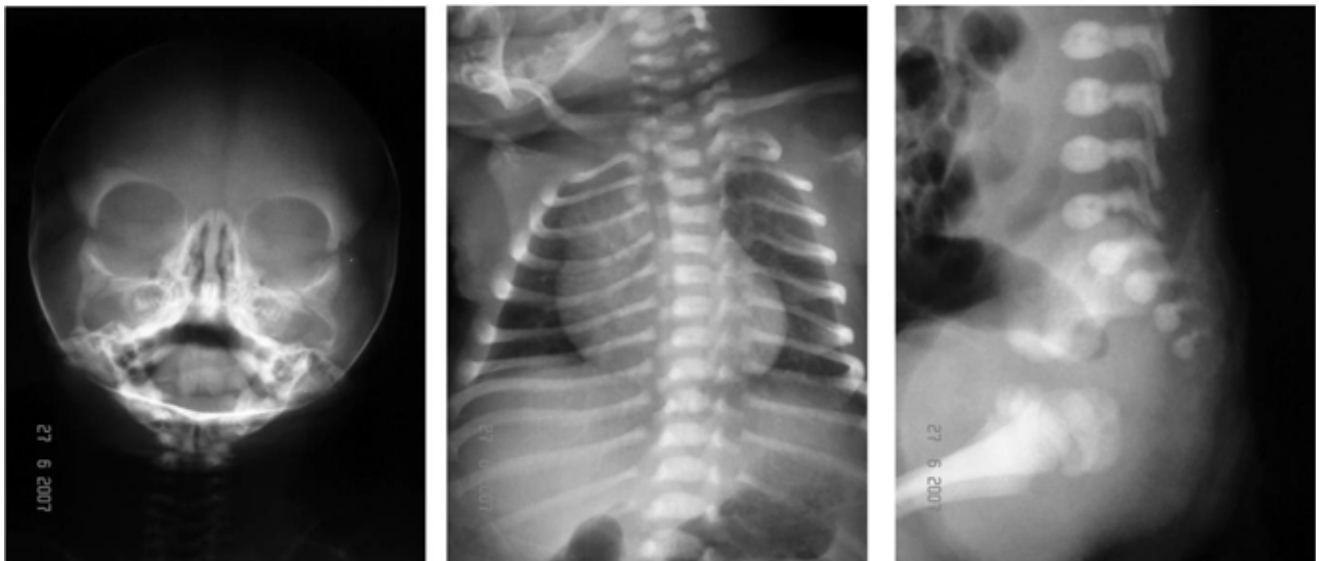


Figura 4. Izquierda: AP de cráneo en donde se aprecia el disrafismo del paladar duro. Media: AP de tórax con anomalía en costillas. Derecha: Lateral de columna lumbosacra en donde se aprecia una imagen radioopaca nivel de L5.

anomalías vertebrales.³ En el *cuadro II* se señalan las demás manifestaciones clínicas en la región craneofacial, el sistema nervioso central, corazón, aparato respiratorio, tracto gastrointestinal y sistema renal que se pueden asociar a este síndrome.^{3,7-9}

Existen varias teorías sobre el origen de este síndrome como es la propuesta de Robinson en donde una disrupción vascular afecta las estructuras del primer y segundo arco branquial en los días de gestación 30-45; la teoría de Ryan et al sugiere una hemorragia fetal en la región de los

primeros y segundos arcos branquiales, justo cuando cambia la vascularización de la arteria estapedial a la arteria carótida externa; Soltan y Holmes en su tiempo comentaron la probabilidad de factores genéticos y vasculares; Fisher et al demostró un desbalance en la dosis génica del gen BAPX1 en pacientes afectados; otra teoría interesante es la de Van Meter y Weaver que en su publicación sugieren una migración deficiente de las células de la cresta neural, una formación mesodérmica deficiente y una interacción defectuosa; entre estos dos explicarían los defec-

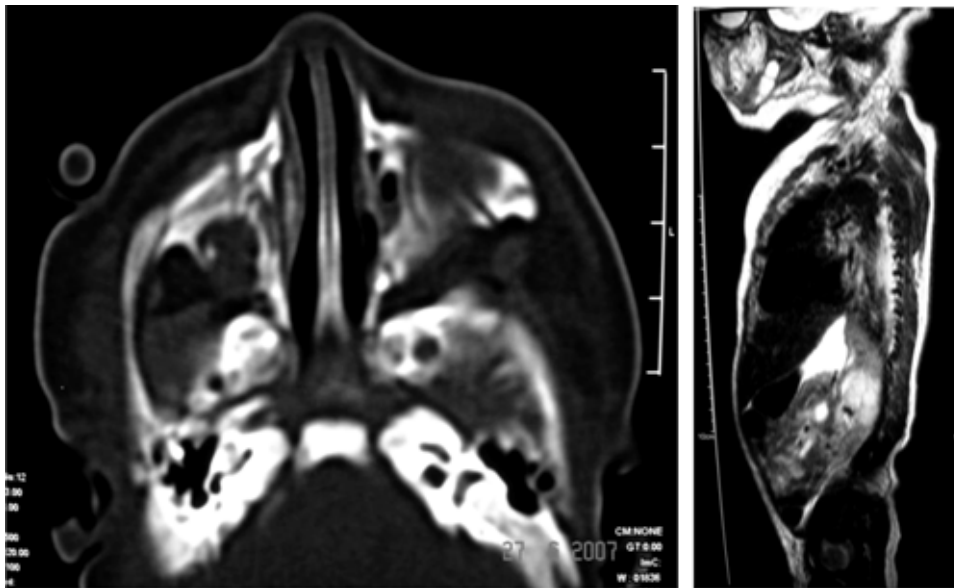


Figura 5. Izquierda: Tomografía axial computada de cráneo donde se corrobora el paladar duro hendido. Derecha: Resonancia magnética nuclear en donde se aprecia una imagen que corresponde a un lipoma a nivel de L5.

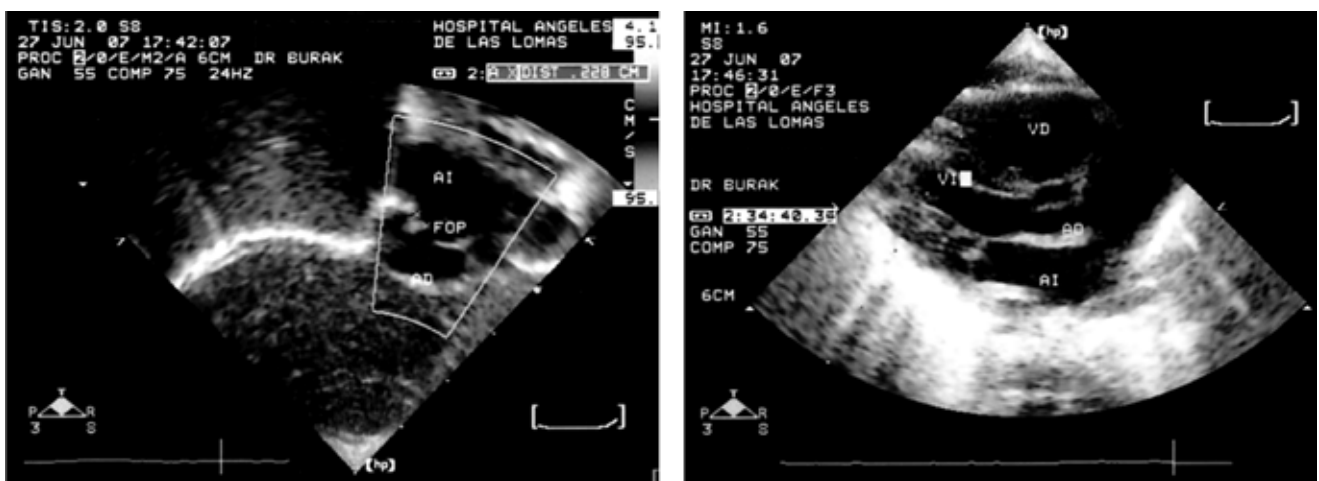


Figura 6. Izquierda: Ecocardiograma Doppler con un corte subcostal en donde se ve un foramen ovale permeable y aneurisma en el septum intersticial. Derecha: Ecocardiografía Doppler con un corte apical de 4 cámaras en donde se observó una insuficiencia tricuspídea leve.

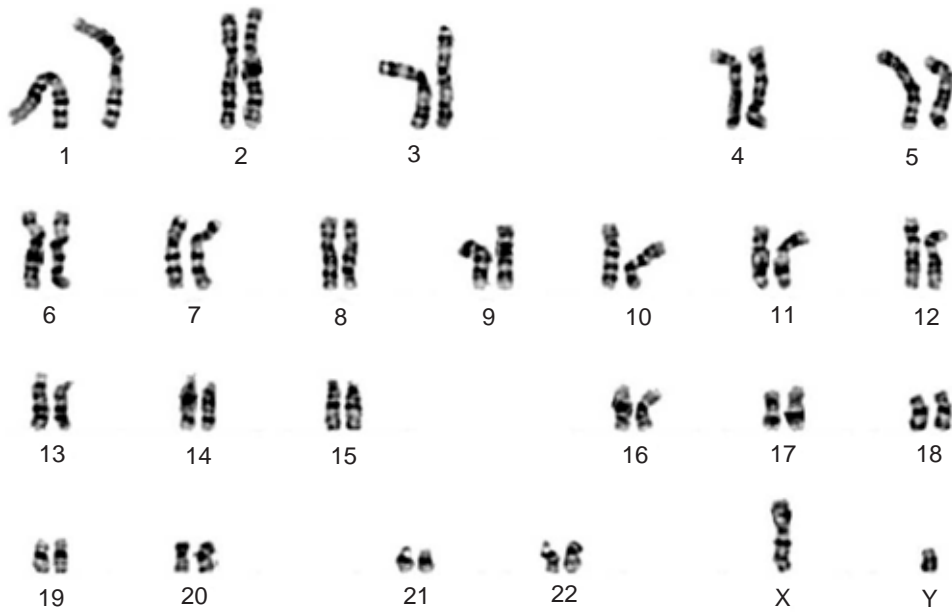


Figura 7. Cariotipo 46 XY.

Cuadro I. Características clínicas primordiales.

Manifestaciones oculares	Anomalías en oído	Defectos vertebrales	Microsomía hemifacial
Dermoides epibulbares Microoftalmía unilateral/bilateral Coloboma de párpado superior Estrabismo Agudeza visual disminuida Disco óptico inclinado Hipoplasia del nervio óptico Vasos retinianos tortuosos Hipoplasia macular y heterotopias Anoftalmía	Microtia Apéndices preauriculares Hoyuelos Anomalías en oído medio Defectos en oído interno Sordera	Hemivértebras Hipoplasia Costillas anormales	Microtia unilateral Hipoplasia ósea ipsilateral Macrostomía ipsilateral Hipoplasia muscular ipsilateral

Cuadro II. Características clínicas asociadas.

Craneofacial	SNC	Cardiopatías	Respiratorias	GI	Renales
Parálisis nervio craneal Labio y/o paladar hendido Afección paladar blando Secreción parótida disminuida Anomalías en la lengua Implantación baja de cabello Remanentes del arco branquial	Hidrocefalia Microcefalia Plagiocefalia Encefalocele Cráneo bifido Lipoma Quiste dermoide Malf. Arnold-Chiari Lisencefalia Holoprosencefalia Quiste aracnoideo Retraso psicomotor	Tetralogía de Fallot Estenosis pulmonar PCA Coartación de aorta Defecto del canal AV DSA Transposición de los grandes vasos Síndrome WPW	Anomalías laríngeas Lobulación incompleta Hipoplasia pulmonar Aplasia pulmonar Secuestración Traqueomalacia Apnea de sueño	Atresia esofágica Fístula traqueoesofágica Hernia diafragmática Ano imperforado	Agenesia renal Hidronefrosis Riñón ectópico Uréter doble Hidroureter

tos vistos en la blastogénesis y, finalmente, la teoría cromosómica propuesta por Kobrynski et al, en donde estudió 13 aberraciones cromosómicas en pacientes afectados por el síndrome de Goldenhar.¹⁰⁻¹⁵ En el *cuadro III* se listan las aberraciones cromosómicas. Se sabe que las madres diabéticas mal controladas están expuestas a una mayor incidencia de recién nacidos con este síndrome, dado que los mecanismos de la diabetes interfieren con la migración de las células de la cresta neural.¹⁶ Con respecto a las teorías teratogénicas en donde el mecanismo de patogénesis se da por la ingesta de fármacos durante el embarazo están el ácido retinoico, la talidomida, la primidona y la cocaína como principales desencadenantes.¹⁷⁻²⁰

Cuadro III. Anomalías cromosómicas asociadas.

Anomalías cromosómicas
del(5p)
del(18q)
del(22)(q13.31)
del(22)(q11.2q13.1)
dup(7q)
dup(8q)
der(18)
r(21)
Monosomía 6q
Trisomía 7
Trisomía 9 (mosaico)
Trisomía 18
Trisomía 22 (mosaico)
47, XXY
49, XXXXY

Este síndrome puede ser diagnosticado de manera prenatal encontrándose como signos que sugieren dicha patología la presencia de poli u oligohidramnios, microoftalmia, anomalías en el pabellón auricular, asimetría facial, hendiduras faciales, hidrocefalia, encefalocele occipital, hipoplasia cerebelar, defectos en el septum auriculoven-tricular, hidroureteronefrosis, aplasia radial, ano imperforado, arteria umbilical única y agenesia de pulmón y riñón.^{3,21,22} Teniendo la sospecha diagnóstica, hay que hacer diagnóstico diferencial con los síndromes y asociaciones que se ilustran en el *cuadro IV*.^{7,22}

Dada la expresión variable de este síndrome, es recomendable hacer una exploración física minuciosa, así como realizar un interrogatorio cuidadoso a los familiares y paciente poniendo énfasis en las características ya mencionadas en algún otro familiar. Ahora bien, se sabe que la mayoría de los casos de este síndrome aparecen de manera esporádica, pero Tasse y colaboradores han encontrado familias en donde se aprecia un claro patrón de herencia mendeliana, tanto autosómico-dominante como autosómico-recesivo y que en los casos en donde la herencia es autosómico-dominante, la afección bilateral es más frecuente que en aquellos casos que son esporádicos.²³ Se observó, en un estudio realizado también por Tasse et al, que aquellos pacientes en donde existe un familiar con una malformación leve en la región auricular, es más probable que las malformaciones sean más severas que en aquéllos en donde no las hay; y que en aquellos pacientes que tienen una afección bilateral, las intervenciones quirúrgicas y sus terapias de apoyo (terapia de lenguaje, fisioterapia, etc.) sean mayores, así como las probabilidades de presentar algún tipo de retraso psicom-

Cuadro IV. Diagnósticos diferenciales.

Síndrome o asociación	Herencia
Síndrome de Townes-Brocks	Autosómico-dominante
Síndrome cardioesplénico	Autosómico-dominante y autosómico-recesivo
Síndrome branquio-oto-renal	Autosómico-dominante
Disostosis maxilofacial	Autosómico-dominante
Disostosis mandibulofacial	Autosómico-dominante y autosómico-recesivo
Disostosis acrofacial de Nager	Autosómico-dominante
Disostosis acrofacial postaxial	Autosómico-recesivo
Asociación VATER	Esporádico
Asociación CHARGE	Autosómico-dominante
Asociación MURCS	Esporádico
Síndrome oculocerebrofacial	Autosómico-recesivo
Síndrome de Treacher-Collins	Autosómico-dominante
Síndrome de Lambert	Autosómico-recesivo

tor.²⁴ Con los datos aquí revisados, el abordaje debe de ser multidisciplinario para realizar las cirugías necesarias con los cuidados anestésicos necesarios, así como las terapias de apoyo y el asesoramiento genético.

REFERENCIAS

- Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen V, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral dysplasia. *J Pediatr* 1963; 63: 991-999.
- Gorlin RJ. Branchial arch and oro-acral disorders. In: Gorlin JJ, Cohen MM, Jr, Levin LS (eds.): *Syndromes of the Head and Neck*. 3rd ed. London: Oxford Univ. Press 1990: 641-649.
- Chen H. Goldenhar syndrome. In: Chen H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. 1st ed. Totowa, New Jersey: Humana Press 2006: 465-468.
- Rollnick BR et al. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: Phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet* 1987; 26: 361-375.
- Regenbogen L, Godel V, Goya, Goodman RM. Further evidence for an autosomal dominant form of oculoauriculovertebral dysplasia. *Clin Genet* 1982; 21: 161-167.
- Cohen MM Jr. Variability versus «incidental findings» in the first and second branchial arch syndrome: Unilateral variants with anophthalmia. *Birth Defects* 1971; 7(7): 103-108.
- Gorlin RJ. *Branchial arch and oro-acral disorders*. In: Gorlin JJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM. (eds.): *Syndromes of the Head and Neck*. 4th ed. London: Oxford Univ. Press 2001: 790-798.
- Lyons KJ. Oculo-auriculo-vertebral spectrum. In: Lyons KJ (eds): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1997: 642-645.
- Gorlin RJ. *Oculo-auriculo-vertebral spectrum*. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds): *Management of genetic syndromes*. 1st ed. Canada: Wiley-Liss, Inc. 2001: 269-279.
- Robinson L et al. The vascular pathogenesis of unilateral craniofacial defects. *J Pediatr* 1987; 111: 236-239.
- Ryan CA, Finer NN, Ives E. Discordance of signs in monozygotic twins concordant for the Goldenhar anomaly. *Am J Med Genet* 1988; 29: 755-761.
- Soltan HC, Holmes LB. Familial occurrence of malformations possibly attributable to vascular abnormalities. *J Pediatr* 1986; 108: 112-114.
- Fischer S et al. Histone acetylation dependent allelic expression imbalance of BAPX1 in patients with the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Hum Mol Genet* 2006; 15(4): 581-587.
- Van Meter TD, Weaver DD. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and the CHARGE association: Clinical evidence for a common pathogenetic mechanism. *Clin Dysmorph* 1996; 5: 187-196.
- Kobrynski L et al. Trisomy 22 and facioauriculovertebral (Goldenhar) sequence. *Am J Med Genet* 1993; 46: 68-71.
- Wang R, Martinez-Frias ML, Graham JM Jr. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach. *J Pediatr* 2002; 141: 611-617.
- Lammer ES et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313(14): 837-841.
- Rosenal TH. Aplasia-hypoplasia of the otic labyrinth after thalidomide. *Acta Radiol* 1965; 3: 225-236.
- Gastavson EE, Chen H. Goldenhar syndrome, anterior encephalocele, and aqueduct stenosis following fetal primidone exposure. *Teratology* 1985; 32: 13-17.
- Lessick M, Vasa R, Israel J. Severe manifestations of oculoauriculovertebral spectrum in cocaine exposed infant. *J Med Genet* 1991; 28: 803-804.
- Castori M et al. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Am J Med Genet* 2006; 140A: 1573-1579.
- Nyberg DA, Mc Gahan JP, Pretorius DH, Pilu G. Syndromes and multiple anomaly conditions. In: Nyberg DA, Mc Gahan JP, Pretorius DH, Pilu G (eds): *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 153-155.
- Tasse C, Majewski F, Böringer S, Fisher S, Ludecke HJ, Gilles-Kaesbach G, Wiczorek D. A family with autosomal dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Clin Dysmorphol* 2007; 16: 1-7.
- Tasse C, Böringer S, Fisher S et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 397-411.