

Síndrome Goldenhar: Reporte de cinco casos diagnosticados en la República del Ecuador.

Goldenhar syndrome: Report of five cases diagnosed in the Republic of Ecuador.

Francisca Matos Escalona,^I Roberto Lardoeyt Ferrer.^{II}

Resumen

El síndrome Goldenhar, ha sido considerado durante muchos años como un cuadro polimalformativo del tipo de los *spectrum*, que involucra estructuras derivadas del primer y segundo arco branquial. Es una enfermedad rara con una incidencia de 1/25 000 nacidos vivos, sin embargo, durante el primer estudio clínico genético de la discapacidad en la República del Ecuador, se observó con una frecuencia elevada en todo el país. Llamó la atención que los casos vistos tenían una expresión clínica ligera, lo que podría pasar inadvertido y evaluarse como una microtia aislada o una deformidad congénita que generaba una discapacidad auditiva. Dada la repercusión de la expresividad variable de esta enfermedad que podría ser subdiagnosticada, se aplicó una metodología previamente validada que permitió el diagnóstico certero de la afección. Se exponen cinco casos, de los cuales tres presentan posible herencia autosómica recesiva y los dos restantes se pueden considerar mutaciones nuevas. Se concluye que este síndrome presenta una elevada expresividad variable, que es relativamente frecuente en la República del Ecuador, sobre todo en la región serrana, y se aborda la importancia de los genes homeóticos en la génesis de síndromes craneofaciales como el síndrome Goldenhar.

Palabras clave: Microsomía Hemifacial, síndrome Goldenhar, genética/discapacidad.

Introducción

El síndrome Goldenhar fue descrito por primera vez por Von Arlt en 1845, clasificado como una entidad independiente en 1952 por Goldenhar, e identificado por Gorlin en 1963, como una displasia óculo-aurículo-vertebral. Se trata de una enfermedad muy rara, cuya incidencia se estima en 1 de cada 25.000 nacidos vivos.^{1,2}

Abstract

The Goldenhar syndrome has been considered for many years to be a polymalformation result of the spectrum type, involving structures derived from the first and second pharyngeal arches. It is a rare disease with a prevalence of 1/25 000 born alive but, nevertheless, during the first clinical genetic study of this disability in the Republic of Ecuador, a higher frequency was observed in the whole country. It drew attention that the cases studied showed slight clinical signs that could be undetected and evaluated as an isolated microtia or a congenital deformity generating a hearing disability. Considering the repercussion of the variable signs of this disease, that might be underdiagnosed, a previously validated methodology was applied that allowed a precise diagnosis of the disease to be made. Five cases are presented, three of which have a possible recessive autosomal heritage, while the other two can be considered as new mutations. It is concluded that this syndrome has a highly variable expressivity, relatively frequent in the Republic of Ecuador, specially frequent in the highland. The importance of homeotic genes in the genesis of craniofacial syndromes as the Goldenhar syndrome is addressed.

Keywords: Hemifacial microsomia, Goldenhar syndrome, genetics, disability.

Durante muchos años fue considerado un cuadro polimalformativo del tipo de los *spectrum* que afecta al desarrollo del primer y segundo arco branquial, los cuales aparecen en la cuarta y quinta semana del desarrollo intrauterino, contribuyendo no solo a la formación del cuello, sino que desempeñan un papel importante en la formación de la cara.²⁻⁴

^I Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Servicio de Genética Comunitaria del Policlínico Juan Gualberto Gómez. Municipio Los Arabos. Provincia Matanzas. Cuba. E-mail: franciscamatos@infomed.sld.cu

^{II} Doctor en Ciencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

Gracias a los avances de la genética del desarrollo se conoce que es un síndrome originado por la alteración de un gen homeótico (Factor transcripcional) que desempeña un papel importante en el proceso de gastrulación en el desarrollo embrionario temprano, cuya función específica es la de determinar el patrón corporal. Los productos de estos genes actúan como marcadores moleculares de dirección, equipando a las células con una especificación general de su valor posicional, por lo tanto, un mutante homeótico hace que un grupo completo de células estén desinformadas de su localización y por ello produzcan una estructura apropiada para otra región.⁵⁻⁹

En el presente artículo se exponen cinco casos provenientes de tres familias, con signos clínicos de este síndrome, previamente valorados como pacientes que tenían una microtia aislada de diferentes grados, causante de una discapacidad auditiva.

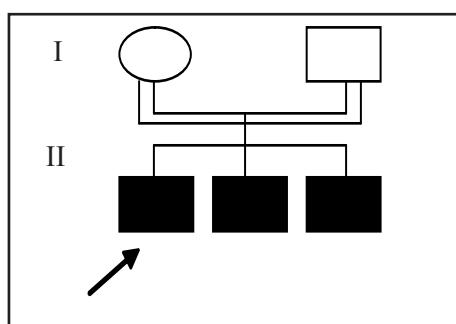
Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de tipo reporte de casos, en el que se aplicó el método clínico para la recolección de la información a través del instrumento de clasificación inicial de la discapacidad, utilizado en el estudio clínico-genético, psicopedagógico y social a las personas con discapacidad llevado a cabo en la República del Ecuador, por la Misión Solidaria del ALBA “Manuela Espejo”. En un primer momento visitó a las familias un equipo de trabajo integrado por un psicopedagogo, un asesor genético y un médico ecuatoriano, y posteriormente un especialista en Genética Clínica.

Se realizó una exhaustiva anamnesis y examen físico y dismorfológico. Se aplicó el SISTEMA OMENS¹⁰ para el diagnóstico de la entidad. Para la presentación de los casos se respetó el consentimiento informado de los padres de participar en el estudio y publicar los resultados y fotos de los pacientes.

A continuación se presentan los hallazgos clínicos de los cinco casos:

Familia 1. Familia nuclear consanguínea con tres hijos varones afectados.



Caso 1:

Paciente de sexo masculino de ocho años de edad procedente de padres consanguíneos producto de un embarazo normal con controles prenatales rutinarios normales, parto eutóxico sin complicaciones neonatales, con peso al nacer mayor de 2 500 g. Al examen físico se observó Microsomía hemifacial y Microtia grado III (Figura 1).

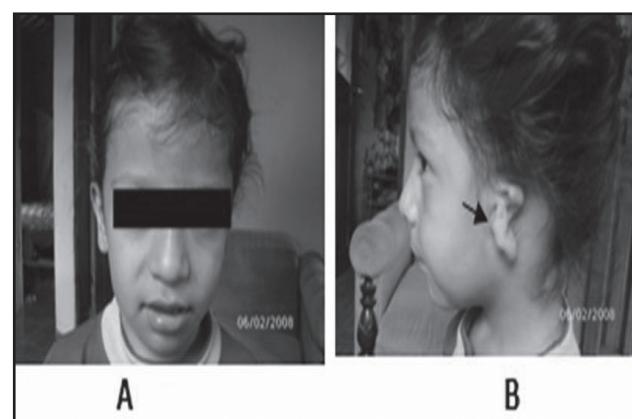
Figura 1. Paciente con Microsomía Hemifacial. Fotografía obtenida y publicada con el consentimiento informado de los padres.



Caso 2: (Segundo hermano)

Varón de cinco años de edad hijo de padres consanguíneos cuyo motivo de consulta fue hipoacusia, parto domiciliario sin control perinatal, se ignora el peso al nacimiento. Al examen físico se constató una asimetría facial y Microtia grado III (Figura 2 A y B).

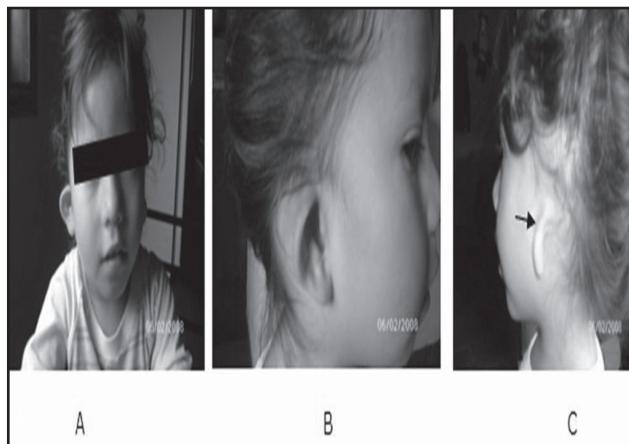
Figura 2. Paciente con Microsomía Hemifacial (A) y Microtia grado III (B). Fotografías obtenidas y publicadas con el consentimiento informado de los padres.



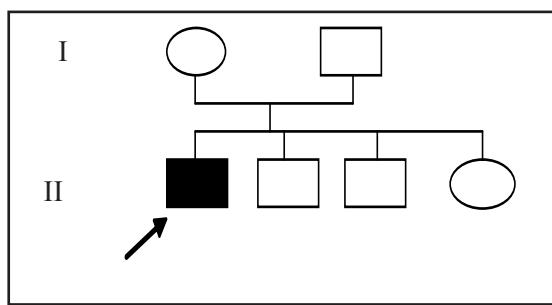
Caso 3: (Tercer hermano)

Varón de tres años de edad cuyo motivo de consulta fue hipoacusia, en la que se constató anomalía congénita (Microtia Bilateral). Padres consanguíneos, parto domiciliario, sin control prenatal. Al examen físico se constató una asimetría facial y Microtia grado I en la oreja derecha, y grado III en la otra (Figura 3 A, B y C).

Figura 3. Paciente con Microsomía Hemifacial (A), Microtia grado I en la oreja derecha (B) y Microtia grado III en la oreja izquierda (C). Fotografías obtenidas y publicadas con el consentimiento informado de los padres.

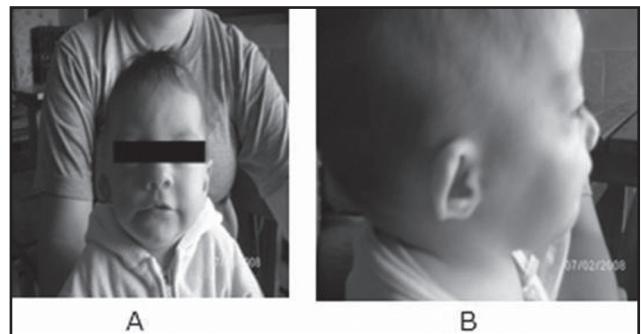


Familia 2. Familia nuclear con un solo miembro afectado con la enfermedad.

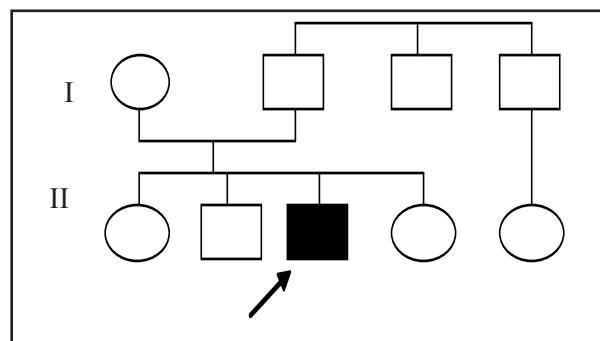
**Caso 4:**

Caso único en la familia, no existe consanguinidad ni antecedentes prenatales. Al examen físico se constató asimetría facial y Microtia grado I con implantación baja de la oreja (Figuras 4 A y B).

Figura 4. Paciente con Microsomía Hemifacial (A) y Microtia grado I (B). Fotografías obtenidas y publicadas con el consentimiento informado de los padres.

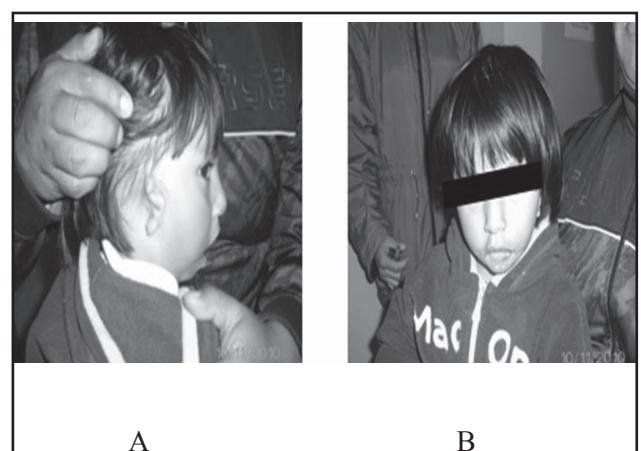


Familia 3. Familia con un solo miembro afectado por la enfermedad.

**Caso 5:**

Caso Esporádico de la enfermedad, no existe consanguinidad, ni control prenatal. Al examen físico se constató una asimetría facial y Microtia grado III (Figura 5 A y B).

Figura 5. Paciente con Microtia grado III y Microsomía Hemifacial. Fotografías obtenidas y publicadas con el consentimiento informado de los padres.



Discusión

El síndrome Goldenhar se caracteriza por afectación facial con hipoplasia de las regiones malar, maxilar y/o mandibular, también puede haber debilidad e hipoplasia de la musculatura facial del mismo lado. Puede asociarse con agenesia unilateral de la parótida y la consiguiente disminución de la secreción de esta glándula.^{1,11}

Se acompaña de micrognatia, hipoplasia unilateral del paladar y/o músculos de la lengua, labio leporino y/o paladar hendido presentes en el 7-15 % de los pacientes, disfagia y apnea del sueño. Las anomalías auriculares son: microtia o anotia, presencia de esbozos preauriculares fundamentalmente a nivel del trago, atresia del canal auditivo y sordera; son bilaterales en alrededor de un tercio de los casos.^{1,12} Las manifestaciones oculares consisten en: tumores epibulbares, dermoides o lipodermoides, en el 35% de los pacientes. Estas tumoraciones son masas sólidas ovaladas, de color amarillento-rosáceo, mayores de 10 mm de diámetro, uni o bilaterales, que pueden dificultar la visión. Otras anomalías oculares acompañantes son: estrabismo, microftalmia o anoftalmia, blefarofimosis en el 10 % de los casos, estrechamiento de la fisura palpebral, anomalías de la retina, colobomas, etc.^{1,11,12}

También se reportan: microcefalia o hidrocefalia, encefalocele occipital, malformación de Arnold Chiari, espina bífida, retraso mental en el 5-15 % de los pacientes; enfermedades cardíacas congénitas (presentes en el 5-58 % de los casos) como los defectos del septo ventricular, ductus arterioso persistente, tetralogía de Fallot, coartación aórtica y transposición de los grandes vasos; malformaciones renales: ectopia y/o fusión renal, agenesia renal, riñones displásicos multiquísticos, hidronefrosis, duplicación ureteral, reflujo vesico-ureteral, infecciones recurrentes del tracto urinario, entre otras.^{1,11,12}

Los cinco pacientes presentados tienen como denominador común las afectaciones auriculares consistentes en microtia de diferentes grados de severidad y microsomía hemifacial. Se constató al examen audiológico por el especialista en Neurofisiología, una hipoacusia leve conductiva bilateral. En dos casos se diagnosticó retraso del desarrollo psicomotor y se demostró manifestaciones auriculares y faciales asociadas a otras anomalías clínicas.

El diagnóstico diferencial se realizó con las siguientes entidades patológicas:¹³

Síndrome Treacher Collins: Se caracteriza por

hipoplasia malar (cigoma) y mandibular, coloboma de órbita de párpado inferior. Se descartó la entidad, a pesar de que presenta anormalidades auriculares del tipo microtia. En este síndrome se ha identificado el gen TCOF1 en el que se ha reportado un caso con síndrome Goldenhar y mutación en el gen TCOF1 (ala362thr).

Síndrome Nager: Es una disostosis acrofacial preaxial, que se caracteriza por hipoplasia o ausencia de radio, ausencia de pulgares, pulgar trifalángico, sinostosis radioulnar, y anormalidades faciales como coloboma de párpado.

Síndrome Miller: Es una disostosis acrofacial postaxial, que se caracteriza por deficiencia postaxial de las extremidades, sindactilia, ausencia de dígitos postaxiales como el quinto dedo, hallazgos faciales como micrognatia, paladar hendido, entre otros.

Síndrome Townes Brocks: Lo distingue una triada de manifestaciones clínicas que son: ano imperforado, orejas displásicas y malformaciones del pulgar, ninguna de ellas presentes en los pacientes reportados en el artículo. Otros diagnósticos que se tuvieron en cuenta son el síndrome CHARGE, el síndrome Branquiootorrenal y el síndrome Parry Romberg.

El síndrome Goldenhar se reporta con un intervalo de prevalencia al nacimiento muy amplio (1/5 600 a 1/26 550 nacimientos), sin embargo, muchos autores plantean la posibilidad de que sea subestimado por la expresividad variable de su fenotipo clínico, subdiagnosticado por la variedad de criterios clínicos que se usan para definir el diagnóstico y por una frecuencia elevada de casos moderados¹⁴ como los que se presentan en el artículo.

En la investigación clínica genética de la discapacidad en la República del Ecuador, llamó la atención que la mayoría de los casos con defectos auriculares están en la región de la Sierra, y que una parte de los mismos podrían tener diagnóstico de Microsomía hemifacial o síndrome Goldenhar. Para ello se aplicó el llamado sistema OMENS¹⁰ (siglas de las regiones o estructuras donde se encuentran las principales manifestaciones de la enfermedad: órbitas, mandíbula, orejas, nervios y tejido blando).

La tabla 1 muestra los criterios diagnósticos del sistema OMENS y la distribución de casos que presentan cada uno de los criterios, previa evaluación clínica. Se aprecia que todas las áreas están alteradas en el 100 % de los casos, se confirmó la entidad en los cinco pacientes.

Tabla 1. Distribución de los casos diagnosticados a través de los criterios clínicos del Sistema OMENS.

ORBITA		
Criterios Clínicos		
O0 Posición y tamaño normal de la órbita	2	40,0
O1 Tamaño anormal de la órbita	1	20,0
O2 Desplazamiento orbital inferior	2	40,0
O3 Desplazamiento orbital superior	0	0,0
O4 Posición y tamaño anormal de la órbita	0	0,0
Mandíbula		
M0 Mandíbula normal	0	0,0
M1 Mandíbula anormal (M2A, M2B, M3)	5	100,0
Orejas		
E0 Oreja normal	0	0,0
E1 Hipoplasia moderada con la presencia de las estructuras	0	0,0
E2 Ausencia de Conducto Auditivo Externo, con hipoplasia variable de la concha	1	20,0
E3 Mal posición del lóbulo con ausencia de la oreja o remanentes	4	80,0
Nervios		
N0 No involucro del nervio facial	4	80,0
N1 Afectación de la rama temporal y/o cigomático	1	20,0
N2 Afectación de la rama bucal y/o mandibular, y/o cervical	0	0,0
N3 Todas las regiones afectadas	0	0,0
Tejido blando		
S0 No afectación del tejido blando de la cara	0	0,0
S1 Deficiencia mínima del tejido blando	3	60,0
S2 Deficiencia moderada del tejido blando	2	40,0
S3 Deficiencia severa del tejido blando	0	0,0

Etiológicamente se definen cinco categorías:¹³ las causas ambientales, las hereditarias, las multifactoriales y las desconocidas. Dentro de las causas ambientales se describen factores de riesgo maternos como el uso de drogas vasoactivas (aspirina, pseudoefedrina, ibuprofeno), la Diabetes mellitus materna, la gestación múltiple, el uso de tecnología de reproducción asistida, entre otras. Todas se descartan pues no se constataron antecedentes de estos eventos en la historia preconcepcional y prenatal de las madres.

En las causas hereditarias se precisan asociaciones con aberraciones de los cromosomas 5, 6, 7, 8, 22 y X. Se recomienda el estudio citogenético a los casos para una mejor delineación clínica genética y descartar reordenamientos balanceados estructurales parentales.¹³

Dentro de la categoría de las causas hereditarias, hasta la fecha, se han realizado dos estudios de ligamiento en dos familias con la entidad.¹³ En la primera se precisó ligamiento a la región cromosómica 14q32, donde se identificó el gen goosecoide, que se expresa en la embriogénesis a nivel de los arcos branquiales, importante en el proceso de gastrulación. Se ha evidenciado que en modelos murinos, se producen alteraciones craneofaciales compatibles con el

síndrome cuando ocurre una disrupción del gen goosecoide.

En la segunda familia reportada, donde se realizó el estudio de ligamiento, no se identificó el gen goosecoide, infiriéndose la heterogeneidad genética en la enfermedad. Algunos estudios recomiendan el análisis molecular de los genes TCOF1, SALL1, CHD7, y EYA1, involucrados en los síndromes Treacher Collins, Townes Brock, CHARGE, y Braquiootorrenal respectivamente, por encontrarse mutaciones en estos genes, en pacientes con el síndrome Goldenhar.^{14,15}

Se ha descrito dos patrones de herencia en el síndrome, el autosómico dominante y el autosómico recesivo, descrito en pocas familias. En la familia 1 del presente artículo se propone un patrón de herencia autosómico recesivo por la consanguinidad constatada y la presencia de la afección en tres hermanos.

La herencia multifactorial se preserva para aquellos casos en los que no se precisan las causas anteriores y son casos únicos en la familia, o existe agregación familiar de la afección sin un patrón aparente.¹³

Se concluye que el síndrome Goldenhar como entidad clínica presenta una expresividad variable de hallazgos craneofaciales, cuyo diagnóstico es eminentemente clínico, y que debe tenerse en cuenta

a la hora de evaluar una discapacidad auditiva con anomalías faciales confinadas a oreja, mandíbula y facie, sobre todo en la región de la Sierra ecuatoriana. Se recomienda el empleo del sistema OMENS para

el diagnóstico de la entidad y completar el estudio genético con la realización de estudios cromosómicos, así como la caracterización molecular de los genes TCOF1, SALL1, CHD7, EYA1 y Goosecoide.

Referencias bibliográficas

- 1-Freddy E. Agredo, Gustavo Cuello, Pedro Blanco. Síndrome de Goldenhar. Reporte de un caso. *Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello.* 2009;37(4):215-219.
- 2- Castori M, Brancati F, Rinaldi R, Adami L, Mingarelli R, Grammatico P, Dallapiccola B. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Am J Med Genet A.* 2006;140:1573-9.
- 3-Tasse C, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Albrecht B, Horn D, Janecke A, Kling R, König R, Lorenz B, Majewski F, Maeyens E, Meinecke P, Mitulla B, Mohr C, Preischl M, Umstadt H, Kohlhase J, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D. 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.
- 4- Splendore A, Passos-Bueno MR, Jabs EW, Van Maldergem L, Wulfsberg EA. TCOF1 mutations excluded from a role in other first and second branchial arch-related disorders. *Am J Med Genet.* 2002;111:324-7.
- 5-Splendore A, Passos-Bueno MR, Jabs EW, Van Maldergem L, Wulfsberg EA. TCOF1 mutations excluded from a role in other first and second branchial arch-related disorders. *Am J Med Genet.* 2002;111:324-7.
- 6- Moore KL, Persaud TYN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.* Philadelphia: Saunders; 2003.
- 7-Yamada G, Mansouri A, Torres M, Stuart ET, Blum M, Schultz M, De Robertis EM, Gruss P. Targeted mutation of the murine goosecoid gene results in craniofacial defects and neonatal death. *Development.* 1995;121:2917-22.
- 8-Tasse C, Majewski F, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D. A family with autosomal dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Clin Dysmorphol.* 2007;16:1-7.
- 9-Hartsfield JK. Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (hemifacial microsomia). *Orthod Craniofac Res.* 2007;10:121-8.
- 10 Gougotas AJ, Singh DJ, Low DW, Bartlett SP. Hemifacial microsomia: clinical features and pictographic representations of the OMENS classification system. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:112e-20e.
- 11-Rotten D, Levaillant JM, Martinez H, Ducou le Pointe H, Vicaut E. The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:122-30.
- 12-Shaw GM, Carmichael SL, Kaidarová Z, Harris JA. Epidemiologic characteristics of anotia and microtia in California, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:472-5.
- 13 Carrie L Heike, Anne V Hing. Craniofacial Microsomia Overview. Genereview. [fecha de acceso 1 de Noviembre del 2011]. URL disponible en <http://www.genereview.com>
- 14 Su PH, Yu JS, Chen JY, Chen SJ, Li SY, Chen HN. Mutations and new polymorphic changes in the TCOF1 gene of patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and Treacher-Collins syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2007;16:261-7.
- 15- Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, Kosaki K. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1087-90.