



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

SÍNDROME DE GOLDENHAR: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y PRESENTACIÓN DE CASOS

**GOLDENHAR SYNDROME: LITERATURE
REVIEW AND CASE SERIES PRESENTATION**

Autor

Alba Serrano Abad

Director

Feliciano Ramos Fuentes

FACULTAD DE MEDICINA

CURSO 2024/2025

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT.....	4
ABREVIATURAS	5
OBJETIVOS	6
OBJETIVO GENERAL:	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
INTRODUCCIÓN	9
ETIOLOGÍA.....	9
EPIDEMIOLOGÍA	10
FISIOPATOLOGÍA	11
CLÍNICA.....	11
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	14
TRATAMIENTO	16
PRONÓSTICO	17
CASOS CLÍNICOS	18
CASO CLÍNICO 1.....	18
MOTIVO DE CONSULTA:	18
ANTECEDENTES	18
EXPLORACIÓN FÍSICA:.....	18
DIAGNÓSTICO:.....	20
TRATAMIENTO:.....	20
SEGUIMIENTO.....	21
CASO CLÍNICO 2.....	22
MOTIVO DE CONSULTA	22
ANTECEDENTES	22
EXPLORACIÓN FÍSICA:.....	22
DIAGNÓSTICO:.....	23
TRATAMIENTO:.....	23
SEGUIMIENTO.....	23
CASO CLÍNICO 3.....	25
ANTECEDENTES:	25
EXPLORACIÓN FÍSICA	26
DIAGNÓSTICO:.....	28

TRATAMIENTO.....	28
SEGUIMIENTO.....	28
CASO CLÍNICO 4.....	29
MOTIVO DE CONSULTA	29
ANTECEDENTES:	29
EXPLORACIÓN FÍSICA	30
DIAGNÓSTICO	33
TRATAMIENTO.....	33
SEGUIMIENTO.....	33
CASO CLÍNICO 5.....	35
MOTIVO DE CONSULTA	35
ANTECEDENTES:	35
EXPLORACIÓN FÍSICA	36
DIAGNÓSTICO	37
TRATAMIENTO.....	37
SEGUIMIENTO.....	37
DISCUSIÓN.....	39
REVISIÓN DE ESTUDIOS	52
CONCLUSIÓN	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

RESUMEN

El síndrome de Goldenhar, también conocido como síndrome óculo-auriculo-vertebral es un trastorno congénito poco frecuente que se caracteriza por anomalías auriculares, oculares y vertebrales. Su etiología se considera multifactorial ya que se han descrito casos de herencia autosómica dominante, recesiva, así como casos espontáneos estando todos ellos influidos por factores genéticos y ambientales. Su fisiopatología se relaciona con un desarrollo anormal del primer y segundo arco faríngeo alrededor de la cuarta semana de gestación.

El diagnóstico se basa en la exploración física al nacimiento y se pueden incluir pruebas de imagen, por lo que su manejo involucra un abordaje multidisciplinar incluyendo genetistas, otorrinolaringólogos, cardiólogos, cirujanos plásticos y otros especialistas. Las opciones terapéuticas varían según la severidad del cuadro clínico, pudiendo incluir intervenciones quirúrgicas, audífonos, tratamiento de la patología ocular, entre otros. A pesar de que el S. Goldenhar puede conllevar implicaciones tanto físicas como funcionales, una detección precoz y un tratamiento adecuado mejoran la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

ABSTRACT

Goldenhar syndrome, also known as Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum, is a rare congenital disorder characterized by auricular, ocular, and vertebral anomalies. Its etiology is considered multifactorial, as cases have been described with autosomal dominant and recessive inheritance, as well as sporadic cases, all influenced by both genetic and environmental factors. The pathophysiology is related to abnormal development of the first and second pharyngeal arches around the fourth week of gestation. Diagnosis is typically based on physical examination at birth and can be complemented by imaging studies. Management requires a multidisciplinary approach involving geneticists, otolaryngologists, cardiologists, plastic surgeons, among others. Treatment options vary widely depending on the severity of symptoms and may include surgery, hearing aids, or correction of ocular anomalies. Although Goldenhar syndrome can lead to physical and functional complications, early detection and appropriate treatment can significantly improve the quality of life of both patients and their families.

ABREVIATURAS

CAE: Conducto auditivo Externo

CAI: Conducto Auditivo Interno

dB: Decibelios

DCO: Desviación de Conducción Ósea

DPS: Desorden del Procesamiento Sensorial

EG: Edad Gestacional

L: Longitud

MCCL: Mancha café con leche

OEA: Otoemisiones acústicas

ORL: Otorrinolaringología

P: Peso

PC: Perímetro cefálico

PEATC: Potenciales Evocados Auditivos de Tronco
Cerebral

RN: Recién nacido

RPBF: Riesgo de pérdida de bienestar fetal

RX: Radiografía

SNC: Sistema Nervioso Central

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las características clínicas del síndrome de Goldenhar a través de la presentación de cinco pacientes, cuyos hallazgos serán contrastados con los publicados en la literatura científica.

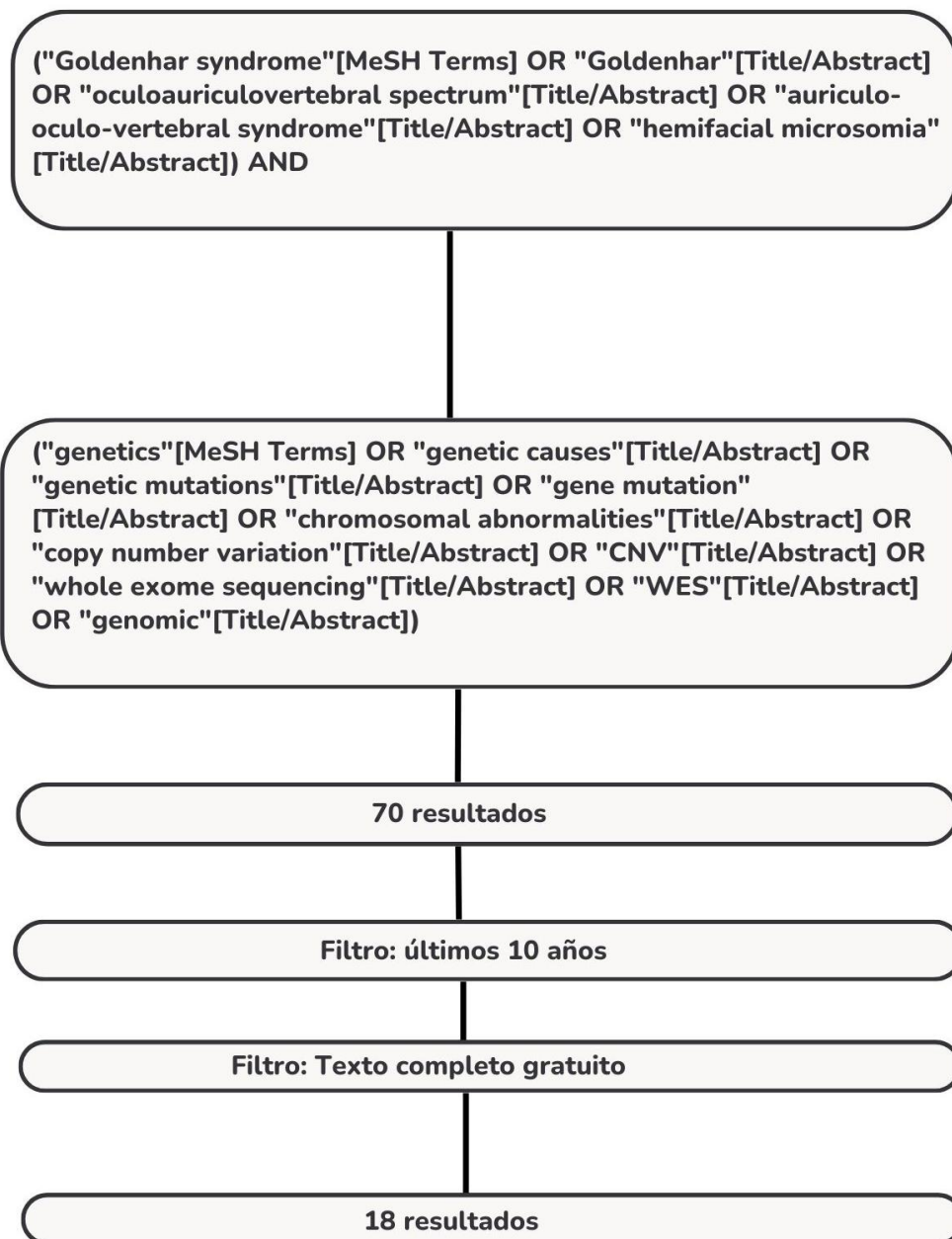
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las manifestaciones clínicas de los casos seleccionados, incluyendo malformaciones auriculares, oculares, alteraciones vertebrales.
- Comparar las características clínicas para poder identificar patrones y variabilidad en la expresión fenotípica del síndrome
- Revisar la literatura científica sobre los posibles factores genéticos implicados en el síndrome.
- Comparar los pacientes estudiados con los descritos en la literatura en relación al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los mismos.
- Correlacionar las variantes genéticas identificadas con las diferentes manifestaciones clínicas del síndrome.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión bibliográfica descriptiva, observacional y retrospectiva de casos clínicos documentados con diagnóstico de síndrome de Goldenhar, complementados con la literatura que estudia posibles genes implicados en esta sintomatología. El objetivo ha sido representar y comparar las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y las posibles bases genéticas asociadas+

Para ello se han incluido cinco casos clínicos reales cuyos criterios de inclusión han sido:



- Diagnóstico de síndrome de Goldenhar
- Descripción detallada de las manifestaciones clínicas, informes de los especialistas visitados y las pruebas realizadas.
- Secuenciación del gen *SF3B2*.

FUENTES DE INFORMACIÓN: Se realizó una búsqueda exhaustiva en los distintos artículos de la literatura que incluía la base de datos electrónica de *PUBMED*. Los casos clínicos fueron recogidos de la historia clínica electrónica mediante la revisión y la extracción de los datos de los pacientes en la consulta de genética para valorar los antecedentes familiares, así como los informes de los distintos especialistas desde los neonatólogos hasta cardiólogos, digestivos...

En definitiva, a los que se accedía por las distintas manifestaciones del síndrome para poder descartar o confirmar las alteraciones más comúnmente asociadas a él.

INTRODUCCIÓN

El Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral, también conocido como síndrome de Goldenhar, fue descrito por primera vez en 1952 por el oftalmólogo de origen belga llamado Maurice Goldenhar, quien asoció las anomalías oftálmicas, faciales y auriculares dentro de un mismo fenotipo. Más tarde, en 1963, Gorlin añadió las anomalías vertebrales. Sin embargo, no fue hasta 1989 cuando Cohen propuso el término S. Óculo-Aurículo-Vertebral.

El S. Goldenhar se caracteriza por presentar anomalías oculares, vertebrales y asimetrías faciales. Es debido al desarrollo embrionario anormal del primer y segundo arco branquial, alrededor de la cuarta semana de gestación.

La prevalencia varía entre 1/3.500 y 1/25.000 nacimientos. El fenotipo puede ser muy variable con casos leves y casos graves. Puede ser detectado en el período neonatal y ahí radica la importancia de sospecharlo precozmente para tener un diagnóstico y un tratamiento tempranos. Dentro de las manifestaciones clínicas se incluyen las anomalías del pabellón auricular, que van desde una leve malformación hasta la ausencia completa del mismo pudiendo, según el caso, asociar una pérdida de audición de tipo conducción. Las anomalías suelen ser unilaterales, pero hay casos de afectación bilateral. Además, puede existir una microsomía hemifacial, con hipoplasia maxilar y/o mandibular, escoliosis, etc. Aunque menos frecuentes, también pueden asociarse anomalías de otros órganos como corazones, riñones o sistema nervioso.

ETIOLOGÍA

La etiología de este síndrome no está bien establecida, ya que puede aparecer espontáneamente, o bien casos familiares con herencia autosómica dominante y recesiva. Se especula que podría tratarse de una patología multifactorial, con influencia de factores genéticos y ambientales.

Un estudio en gemelos revela que podría existir una **etiología genética** ya que había un 60% de concordancia en gemelos monocigóticos versus un 5% en dicigóticos. Casos esporádicos de esta patología han sido descritos por anomalías cromosómicas y variantes estructurales e incluso algunos genes se han descrito como posible causa, entre ellos: *SF3B2*.

Las variantes patogénicas en *SF3B2* son las más comunes y se considera que son responsables de un 3% de casos (3).

FACTORES AMBIENTALES:

La exposición materna a teratógenos como el tamoxifeno, cocaína, anticoagulantes orales, derivados de la vitamina A, abuso de alcohol, infecciones virales, diabetes gestacional, talidomida se consideran posibles factores ambientales. Aunque, la hipótesis más aceptada es

una disrupción del flujo sanguíneo durante el desarrollo embrionario. Otros factores también relacionados son el parto prematuro y metrorragias durante el embarazo (5).

TABLA 1. Concordancia y discordancia de malformaciones auriculares en gemelos monocigóticos y dicigóticos (8).				
Malformación auricular	Concordancia	Discordancia	Odds ratio (95% IC)	Valor P
Todo:			33.4 (3.3-340.3)	0.003
Monocigóticos	8	5		
Dicigóticos	1	21		
Microtia:			12.6 (1.3-122.7)	0.029
Monocigóticos	5	8		
Dicigóticos	1	21		

EPIDEMIOLOGÍA

El Síndrome Óculo-Aurículo-Vertebral tiene una prevalencia de 1/3.500 a 1/10.000 en la población general. Las anomalías auriculares y faciales suelen ser unilaterales, con mayor frecuencia en el lado derecho.

Es más habitual en varones que en mujeres (3:2). Puede haber también casos bilaterales con una frecuencia que oscila del 10 al 33%. Los pacientes afectados no suelen presentar retraso psicomotor ni discapacidad intelectual.

Se han documentado casos familiares, herencia autosómica dominante y recesiva por lo que de momento se considera un patrón de herencia multifactorial (26).

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente se acepta que el S. Goldenhar puede ser debido a un desarrollo anormal del primer y segundo arco faríngeo (formados por células mesenquimales) alrededor de la cuarta semana de gestación. Cualquier formación, migración, proliferación anormal de las células de la cresta neural puede considerarse un mecanismo de desarrollo del síndrome.

Se considera que el mecanismo causal puede consistir en una disminución del flujo sanguíneo en el desarrollo de estos arcos alrededor de los 30-45 días de gestación, en el período de la blastogénesis. Este mecanismo explicaría las malformaciones del oído externo ya que del primer arco branquial se origina el primordio de la parte anterior del pabellón auricular, mientras que del segundo arco branquial se origina el primordio de la parte posterior del pabellón.

Además, el conducto auditivo externo (CAE) se desarrolla a partir de la porción dorsal del primer arco branquial, por lo que se presupone un mecanismo de migración anómala de las células de la cresta neural. Por otro lado, se ha introducido otro mecanismo etiopatogénico relacionado con los factores genéticos descritos anteriormente en casos con distintos patrones de herencia.

CLÍNICA

No existen criterios diagnósticos específicos por lo que todo se basa en el examen físico del paciente identificando la hipoplasia, aplasia o malformación del oído externo, mandíbula, hueso temporal, oído medio, musculatura facial... Aproximadamente un 55% de pacientes presentan microsomía hemifacial. Se pueden observar también anomalías extracraneales incluyendo el sistema nervioso central, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal o renal. Paradójicamente la presencia de estas anomalías se asociaría a un fenotipo menos grave (6).

Estos pacientes pueden dividirse según el órgano o sistema que se encuentre afectado.

La tríada clásica consiste en malformaciones óculo-auriculares, hipoplasia mandibular con asimetría facial y anomalías vertebrales. Las manifestaciones sistémicas asociadas más comunes son las anomalías del sistema nervioso central (50%) y las cardiopatías congénitas (33%).

- **ANOMALÍAS ORO-CRANIOFACIALES:** Suelen ser unilaterales pudiendo existir también formas bilaterales. Las más destacadas son microsomía, labio leporino, maloclusiones, protusiones, anomalías dentales, problemas de alimentación.
- **MALFORMACIONES VERTEBRALES:** Afectan a la columna espinal, cervical y escoliosis. Las más comunes son pacientes con hemivértebra, escoliosis y espina bífida oculta.
- **ANOMALÍAS DEL SNC:** Las alteraciones que se han descrito son encefalocele occipital, ausencia del septo pelúcido, hipoplasia de los huesos del cráneo. E incluso

déficits funcionales como disfagia, hipoacusia (es bastante común debido a una ausencia del conducto auditivo externo), problemas en la visión...

- **MALFORMACIONES CARDIACAS:** Se encuentran entre el 5-58% de pacientes. Siendo la tetralogía de Fallot y defectos del septo ventricular las más comunes. Aunque también hay que considerar la coartación de aorta, la transposición de grandes vasos, las anomalías del arco aórtico y la persistencia del ducto arterioso (4).
- **ANOMALÍAS OCULARES:** La más común es el dermoide epibulbar seguido del lipodermoide y el coloboma del párpado. Otras anomalías menos frecuentes serían: microftalmia, anoftalmia, ptosis o estrabismo. Rooijers las clasifico en 4 categorías (7):
 - Tipo I: Anomalías anatómicas que no suelen afectar a la visión como el coloboma, lipodermoide, estenosis lagrimal, epicanto y telecantus.
 - Tipo II: Anomalías anatómicas que interfieren en la visión como dermoide epibulbar, microftalmos, anoftalmos, cataratas o hipoplasia del nervio óptico.
 - Tipo III: Trastornos de la movilidad ocular como estropia, extropia o ptosis.
 - Tipo IV: Errores refractarios como astigmatismo, anisometropía, miopía o hiperopia.
- **ANOMALÍAS AURICULARES:** Las anomalías del oído externo y medio son las más comunes, siendo la menos frecuente la del oído interno. La microtia, literalmente significa oreja de pequeño tamaño, pero en la literatura se aplica este término para orejas pequeñas y malformaciones auriculares. Este se clasifica según Sanchez grado de gravedad:
 - Tipo I: Incluye solo el oído externo de pequeño tamaño.



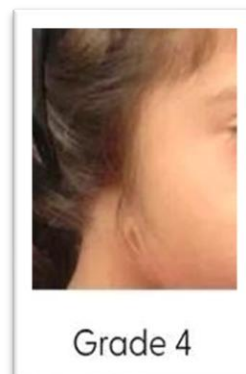
- Tipo II: Caracterizado por una anomalía moderada del oído externo en forma de S, de gancho o de signo de interrogación.



- Tipo III: Oído externo rudimentario sin cartílago.



- IV: Anotia y ausencia de las estructuras del oído externo.



La hipoacusia más común es la conductiva, aunque la neurosensorial y la combinada también se pueden encontrar.

El desorden estructural en el órgano de la audición incluye varios grados de hipoplasia de la *pinna* (aurícula, oreja o pabellón auricular, es decir, la parte visible del oído) como microtia y

anotia que pueden coexistir con la estenosis o ausencia (atresia) del conducto auditivo externo, extensiones preauriculares, hipoplasia de la membrana y cavidad timpánica, ausencia o hipoplasia de la cadena osicular, ausencia o desarrollo incompleto de los canales semicirculares, ausencia del músculo tensor del tímpano, ausencia de la cuerda timpánica, alargamiento del acueducto vestibular y defectos en el canal auditivo interno.

Todas estas anomalías derivan en distintos grados de hipoacusia. Existen diversos tratamientos dependiendo del grado. Cuando la pérdida auditiva es debida a una atresia del canal auditivo externo, el tratamiento de elección es la colocación de implantes anclados al hueso en vez de simplemente la reconstrucción del canal.

La osiculoplastia es una buena opción de tratamiento de la hipoacusia cuando es debida a malformaciones en la cadena osicular.

En aquellos casos donde la causa sea por una otitis media, se realiza una timpanotomía exploratoria y una inserción de tubos ventilatorios. Y en los que exista pérdida de audición neurosensorial, un implante coclear es la mejor alternativa (5).

Las manifestaciones más frecuentes que se han documentado son las anomalías en el oído externo y en el medio. Normalmente, la hipoacusia conductiva es la que predomina en los pacientes con S. Goldenhar.

El grado de hipoacusia está directamente relacionado con el nivel de afectación de estas estructuras, aunque, a veces se observa un componente neurosensorial que evidencia malformaciones en el oído interno. La hipoacusia severa bilateral es rara en estos pacientes. Pueden existir problemas en la adquisición del lenguaje, ya que se desarrolla a medida que la función auditiva madura.

La cirugía es difícil por la complejidad y el número de factores que pueden afectar al procedimiento quirúrgico. Además, como normalmente la hipoacusia es unilateral, la mayoría de los pacientes desarrollan el lenguaje y su nivel de audición les permite ser socialmente activos. Sin embargo, en pacientes con hipoacusia grave/profunda bilateral o hipoacusia puramente neurosensorial requerirán formas de tratamiento más avanzadas como implantes cocleares o audífonos que se anclan al hueso (19).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El defecto del desarrollo embrionario del primer y segundo arco braquial (alrededor de la cuarta semana de gestación) crea diferentes anomalías, sobre todo de la cabeza y las vértebras. Todas ellas se han ido agrupando en numerosos síndromes como el Síndrome Treacher Collins, el S. Auriculocondilar, la Disostosis Mandibulofacial, el S. Miller, el S. Nager, el CHARGE, el VACTERL.

Muchos de estos síndromes se han asociado con variantes específicas en algún gen. Por ejemplo, en el síndrome de Treacher-Collins, un 80% de los pacientes presentan variantes patogénicas en *TCOF 1*.

- **SÍNDROME DE NAGER:** Presenta una herencia autosómica dominante que está causado por variantes en el gen *SF3B4*, localizado en el cromosoma 1q21.2. EL fenotipo característico de este síndrome se define como fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipoplasia del hueso cigomático, micrognatia, orejas displásicas asociadas con pérdida de audición combinado con defectos en las extremidades (ausencia lateral o hipoplasia del pulgar o con hipoplasia radial o sinostosis radiocubital). Estas anomalías en los dedos no se observan en el Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral. Aunque ambos pueden compartir las malformaciones en los pabellones auriculares y en la mandíbula.
- **SÍNDROME DE MILLER:** Tiene un patrón de herencia autosómica recesiva por variantes patogénicas en el gen *DHODH*, localizado en el cromosoma 16q22.2. Las características clínicas de estos pacientes son hipoplasia malar, micrognatia, microstomía, labio leporino. Así como, defectos en las extremidades que pueden incluir el desarrollo incompleto de las mismas y anomalías en los antebrazos.
- **DISOSTOSIS MANDIBULAR:** Se caracteriza por presentar variantes en el gen *EFTUD2* y el siguiente fenotipo: microcefalia, asimetría facial con orejas inusuales, hipoacusia neurosensorial, labio leporino, defectos cardiacos, atresia de esófago... (10). El dermoide epibulbar, las anomalías vertebrales y el coloboma del párpado superior no ocurren en esta patología. La disostosis mandibular se hereda con patrón autosómico dominante y en el S. Goldenhar la mayoría son casos esporádicos. La disostosis mandibular tiene riesgo de volver a padecerse en los futuros embarazos (9).
- **SÍNDROME DE VACTERL:** Los criterios diagnósticos deben incluir anomalías vasculares, malformaciones cardiacas, fístulas traqueoesofágicas con o sin atresia, anomalías renales y anomalías en las extremidades. Este síndrome no presenta las anomalías faciales que sí serían típicas del S. Goldenhar. Ambos comparten la posible afectación renal y cardiaca siendo mucho menos frecuentes y más leves en el S. Goldenhar que en el S. VACTERL (20).
- **SÍNDROME DE TREACHER-COLLINS:** Los pacientes pueden presentar micrognatia, coloboma, anomalías del oído externo, como ocurre con el S. Goldenhar y malformaciones faciales siendo más pronunciadas en el S. Treacher-Collins pudiendo asociar malformaciones en las mejillas. Las anomalías vertebrales son más típicas en el S. Goldenhar, ya que en el S. Treacher-Collins apenas se presentan. Además, este síndrome se asocia a una variante patogénica del gen *TOCF1* mientras que en el S. Goldenhar aún no se ha conseguido encontrar un gen responsable directamente de los síntomas (21).
- **SÍNDROME DE CHARGE:** Las cuatro características más típicas de este síndrome son la atresia de coanas, coloboma, orejas características y anomalías en los nervios craneales. También pueden tener labio leporino. Con el S. Goldenhar comparte la

posible afectación ocular como el coloboma, las alteraciones auriculares y las malformaciones cardíacas. EL S. CHARGE se asocia con la variante patogénica en el gen CHD7, mientras que el S. Goldenhar todavía no ha podido asociarse a ninguna anomalía en concreto (22).

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes de este síndrome requiere un abordaje interprofesional que debe comenzar desde los primeros días de vida. Los neonatólogos y los pediatras son los encargados de diagnosticar la existencia de defectos congénitos.

Seguidamente deben someterse a una completa evaluación que se centra en poder mejorar la calidad de vida del paciente. El abordaje multidisciplinar puede incluir a especialistas como pediatras, oftalmólogos, cirujanos maxilofaciales, otorrinolaringólogos, logopedas, ortodoncistas, cirujanos plásticos, radiólogos, neurocirujanos y genetistas.

MANEJO DE LA PATOLOGÍA OCULAR

Coloboma del párpado superior:

El coloboma del párpado superior es una emergencia quirúrgica y debe ser reparada en los primeros días de vida para poder prevenir la exposición, la úlcera corneal, la perforación, la opacidad corneal, y la ambliopía. El manejo precoz se basa fundamentalmente en la protección de la córnea con lentes de contacto terapéuticas, gotas, geles o pomadas oculares lubricantes. El abordaje quirúrgico depende de la talla, la localización del coloboma y el estado general del niño. Si el defecto es pequeño y no existe exposición corneal, la cirugía puede retrasarse, en cambio si el defecto excede un tercio la superficie del párpado existiendo exposición corneal, se debe intervenir lo más rápido posible para evitar el posible daño corneal permanente (24).

- Hasta el 25% de la longitud del párpado horizontal, el tratamiento será la aposición directa.
- De un 25 a un 35 %: Colgajo rotacional de Tenzel. Se trata de un tipo de colgajo de avance rotacional de la zona temporal hacia el párpado inferior. A veces es necesaria una cantotomía lateral. Este tipo de colgajo se obtiene haciendo una incisión desde el canto externo hacia la zona temporal, elevándose ligeramente hacia la región craneal para evitar el ectropión cicatricial posterior, que no supere los 4-5 cm de longitud. Es necesario liberar la porción inferior del ligamento cantal entre la piel y la conjuntiva para relajar la piel temporal y permitir así su desplazamiento. En ocasiones puede ser preciso realizar un triángulo de descarga temporal (triángulo de Burow) o asociar algún tipo de

injerto mucoso o condromucoso para restaurar estructuras o dar un mayor sustento al colgajo.

- Si el defecto es más de un 35%: Colgajo rotacional de Cutler-Beard o Mustarde, que es un colgajo de avance y rotación de la mejilla inferior que permite reconstruir defectos muy severos de casi toda la extensión del párpado inferior, ya sea solo o asociado a algún injerto de soporte de lamela posterior, injertos tarsomarginales y procedimiento de Hughes modificado. No hay que menospreciar el riesgo de ambliopía por la colocación de un parche temporal.
- Dermoide limbal: Para el manejo de esta patología es necesario conocer el grado y la extensión de la lesión. Para realizar un buen seguimiento se debe determinar el tamaño, la agudeza visual, la refracción, la ambliopía. El tratamiento médico queda reservado para lesiones pequeñas, astigmatismo regular y buena visión. Las indicaciones de cirugía incluyen poca visión, cierre inadecuado palpebral, inflamación crónica de la superficie ocular y grado II y III dermoide.
 - Grado I: <50 µmetros y <1 mm de diámetro: La técnica elegida es una escisión simple.
 - Grado II: <100 µmetros y <1 mm de diámetro: Escisión con queratectomía lamelar.
 - Grado III: Queratectomía, trasplante de membrana amniótica, queratoplastia profunda anterior.
 - Grado IV: Reconstrucción total anterior.

El objetivo del tratamiento es prevenir la ambliopía, causada por un astigmatismo inducido o por obstrucción del eje visual, así como consideraciones estéticas.

El tratamiento del S. Goldenhar tiene que ser individualizado ya que requiere un abordaje multidisciplinar. Incluyendo consultas en otorrinolaringología porque con frecuencia la hipoacusia está presente, pudiendo así determinar su naturaleza y extensión, así como las estrategias terapéuticas a seguir.

Además, consultas en oftalmología ya que la afectación ocular es parte del diagnóstico del S. Goldenhar. La importancia radica en un diagnóstico precoz para poder prevenir los potenciales problemas de la visión y en general sobre la salud ocular. Además, estos niños presentan un fenotipo característico por lo que pueden experimentar rechazo social por lo que, a veces es necesario también un abordaje psiquiátrico para mejorar la calidad de vida y la salud mental de los pacientes (25).

PRONÓSTICO

Debido a que el S. Óculo-Aurículo-Vertebral tiene una presentación clínica variada, el pronóstico va a depender del grado de severidad de la enfermedad y del tiempo de intervención. Un niño puede nacer con una obstrucción de la vía aérea, empeorando así su pronóstico. En cambio, una

intervención precoz que pueda prevenir estas complicaciones puede equiparar la esperanza de vida a las de la población normal.

La variabilidad individual de las malformaciones faciales, así como que su corrección implique cirugías multidisciplinares dificultan predecir el pronóstico.

El pronóstico visual es bueno si se realiza una corrección temprana del defecto. Sigue existiendo estigma social para estos niños que nacen con malformaciones faciales y auriculares y no solo afecta a la salud mental del propio niño sino también puede afectar al entorno familiar, a la salud mental de los padres, a sus relaciones sociales...

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

F. N.: 31/10/2016 Sexo: Mujer

MOTIVO DE CONSULTA:

Se presenta una recién nacida a término en cuya exploración física se objetivó displasia bilateral de pabellones auriculares con ausencia de CAES. El resto de la exploración física estaba dentro de los límites de la normalidad.

ANTECEDENTES

- ANT. FAMILIARES: Padres jóvenes sanos y no consanguíneos.
- ANT. PERSONALES:
 - Embarazo controlado de 41 semanas EG. Amenaza de aborto en 1er trimestre, madre portadora de estreptococo *agalactiae*, resto sin incidencias.
 - Parto eutócico vaginal. Apgar 9/10.
 - RN: P 4.070 g (P>95), L 51,5 cm (P90-95) y PC 35 cm (P50-P75).
 - Desarrollo psicomotor normal. Resto sin interés para el caso.
 - **OEAs:** No pudieron realizarse por ausencia de CAEs.

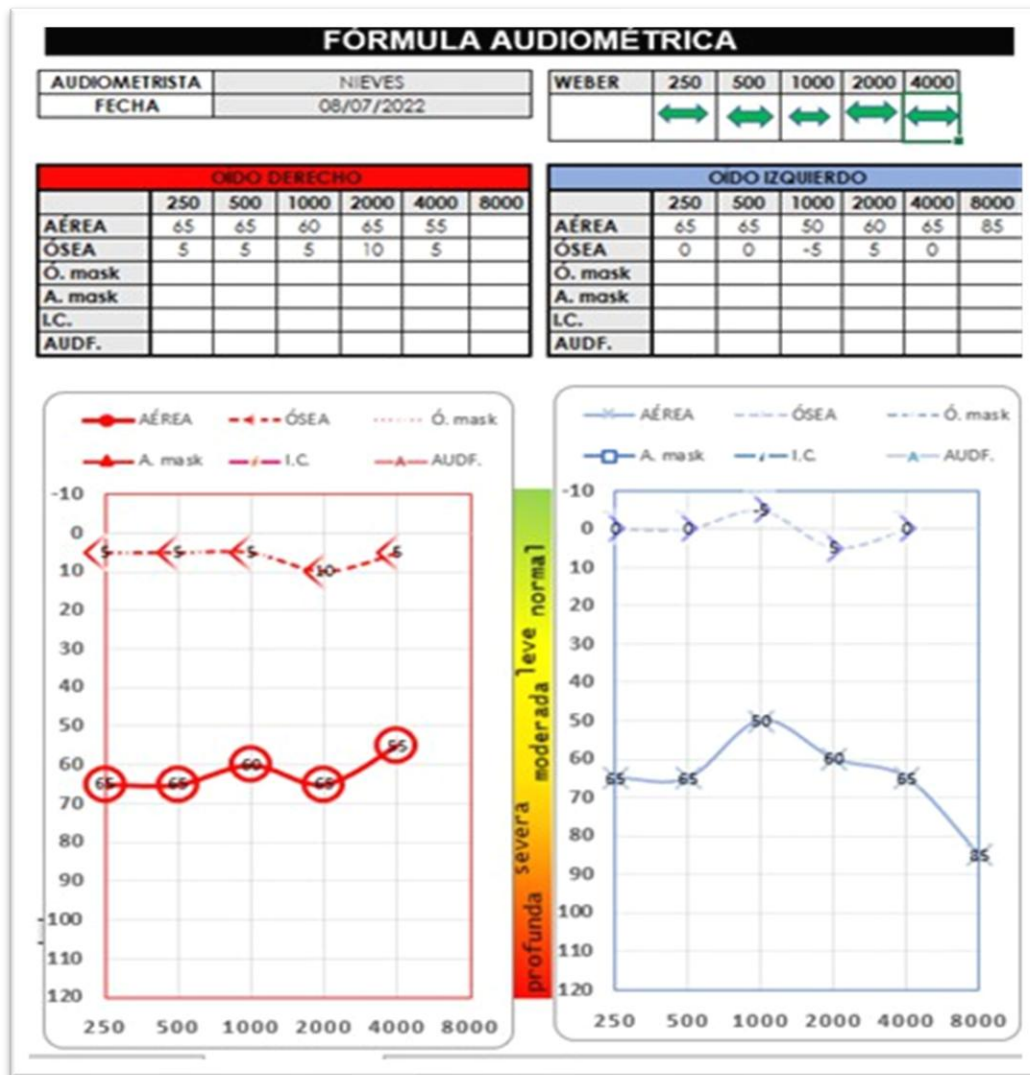
EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Displasia bilateral de los pabellones auriculares con ausencia de conductos auditivos externos (CAEs).
- Resto de exploración dentro de límites normales para edad y sexo.

Se solicitó colaboración con el servicio de Genética que indicó la realización de una radiografía de columna para descartar posibles anomalías vertebrales asociadas, así como una ecografía abdominal, una valoración por ORL con PEATC (Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral), una ecografía transfontanelar. Los resultados de estas pruebas fueron:

- RX: No se observan alteraciones osteo-estructurales significativas.
- Ecografía abdominal: Leve ectasia piélica izquierda, resto del estudio sin hallazgos.
- ORL: Atresia *auris* congénita bilateral simétrica con malformación de ambos pabellones y estenosis completa de ambos conductos auditivos externos (obstrucción causada por una malformación o desarrollo anormal durante la gestación del conducto auditivo provocando la pérdida de audición) con hipoacusia moderada grado III (la pérdida auditiva se encuentra entre 40 y 69 dB).
- Hipoacusia de transmisión bilateral de 60 dB de pérdida tonal media y buena reserva coclear (por potenciales evocados de tronco vía ósea se visualizan ondas v hasta 20 dB).
- Ecografía transfontanelar normal.

FIGURA 1: Audiometría (julio 2022): Hipoacusia de transmisión bilateral con vía aérea pantonal (midiendo la audición en todas las frecuencias agudas y graves) en 50 dB (necesita que los sonidos sean 50 dB más fuertes de lo normal para poder escucharlos) y vía ósea en 0 dB (audición normal en la vía ósea).



DIAGNÓSTICO:

- Síndrome de Goldenhar.

TRATAMIENTO:

La niña es portadora de audífonos *Contact-mini*® laterales (vía ósea).

SEGUIMIENTO

El pabellón le permite llevar gafas, a partir de cuando complete el crecimiento, es cuando se podrá valorar si se requiere cirugía plástica. Control anual en Consulta de Genética (Pediatria).

TABLA 2: Resumen del caso clínico 1 con antecedentes, clínica, tratamiento y seguimiento	
	CASO 1
SEXO	Mujer
ANTECEDENTES	
• FAMILIARES	Padres colombianos, jóvenes y aparentemente sanos.
• PERSONALES	Embarazo controlado de 41 SG, amenaza aborto en 1º trimestre, resto normal. Parto eutócico vaginal.
CLÍNICA	Displasia bilateral de los pabellones auriculares con ausencia de conductos auditivos externos (CAEs). Asimetría craneofacial. Hipoacusia de transmisión pura bilateral permanente de 60 dB de pérdida tonal media.
DIAGNÓSTICO	Síndrome de Goldenhar
TRATAMIENTO	Portadora de audífonos vía ósea <i>Contact-mini</i> ® laterales.
SEGUIMIENTO	El pabellón le permite llevar gafas. Al finalizar su crecimiento se podrá valorar si se requiere cirugía plástica. Revisiones anuales en Genética.

F. N.: 11/01/2010 Sexo: Varón

MOTIVO DE CONSULTA

Se presenta un varón con displasia en el pabellón auricular derecho y ausencia del conducto auditivo externo de ese lado. Primera vez visto en genética con mes y medio derivado por este motivo.

ANTECEDENTES

- ANT. FAMILIARES: Tía abuela con sindactilia en las manos. Resto sin interés para el proceso actual.
- ANT. PERSONALES: Otoemisiones en período de recién nacido en oído izquierdo normales (normoacusia en el oído izquierdo) mientras que en el oído derecho hipoacusia en el PEATC.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

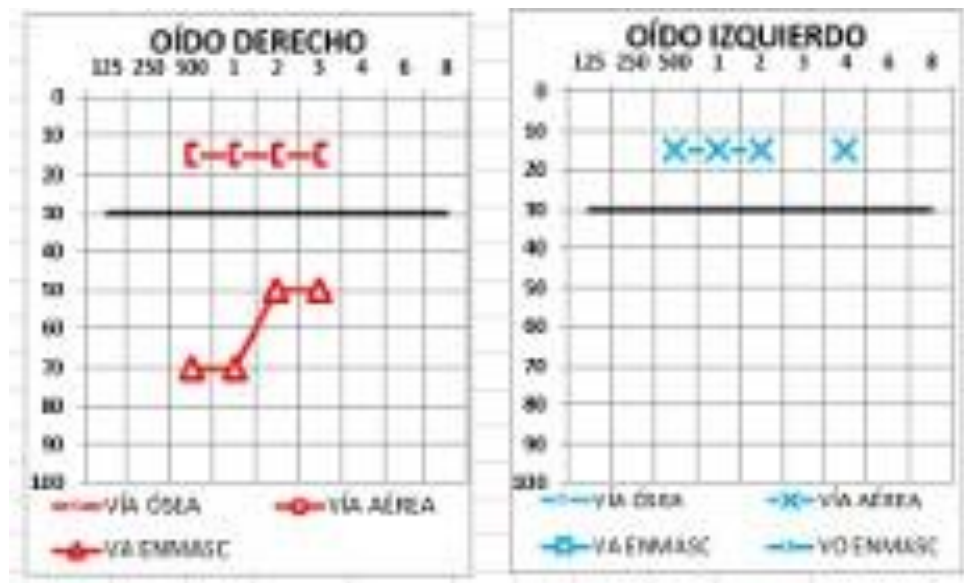
Displasia pabellón auricular derecho, no se visualiza CAE derecho. Presenta disminución de hemifacies derecha, así como hernia umbilical. También se observa microrretrognatia.

Fue derivado a Digestivo porque a los 13 meses se observó una disminución del peso, la longitud y el perímetro cefálico. A los cuatro años ya había recuperado la curva ponderal. El niño se encuentra escolarizado con buen rendimiento y sociable sin detectarse anomalías del comportamiento, con la oreja y la vista normal. El ojo del lado derecho se observa más pequeño, hiperlaxo, piel fina y transparente dermografismo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- TAC de peñascos: Malformación de oído externo y medio derecho. Otomastoiditis izquierda.
- RX cráneo: Normal
- RX columna completa: Normal
- ORL:
 - OI: normal
 - OD: Microtia, agenesia CAE

FIGURA 2: Audiometría agosto 2020. OI: normal OD: microtia. Agenesia de CAE.



DIAGNÓSTICO:

- S. Goldenhar leve.

TRATAMIENTO:

Se quiso proponer una prueba con dispositivo de conducción ósea, pero el padre comentó que ya se habían hecho simulaciones con dichos dispositivos sin evidenciarse buen rendimiento.

SEGUIMIENTO

CIRUGÍA PLÁSTICA: A la exploración se evidencia microtia con desarrollo mínimo de concha, y de tercio superior de hélix. Oreja sana prácticamente desarrollada, con 60 mm de longitud craneocaudal, morfología normal. Se explica la dificultad de la reconstrucción, necesidad de varias cirugías, cartílago costal y que nunca va a ser como un pabellón auricular normal. Desde otorrino se solicita TC y se realizará una audiometría completa con simulación DCO.

TABLA 3: Resumen del caso clínico 2 con información sobre antecedentes, clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento	
	CASO 2
SEXO	Varón
ANTECEDENTES	
• FAMILIARES	Tía abuela con sindactilia
• PERSONALES	
CLÍNICA	<p>Displasia pabellón auricular derecho.</p> <p>Ausencia del CAE derecho</p> <p>Microrretrognatia</p> <p>Hipoplasia hemifacial derecha</p> <p>Hernia umbilical</p>
	Hipoacusia OD con normoacusia en OI
DIAGNÓSTICO	Síndrome de Goldenhar leve
TRATAMIENTO	Se han hecho simulaciones con dispositivos de conducción ósea sin evidenciarse buen rendimiento.
SEGUIMIENTO	<p>Desde cirugía plástica se explica dificultad de reconstrucción.</p> <p>Desde ORL se pide un TC y una audiometría completa con simulación DCO.</p>

FIGURA 3:

- *Izquierda: microtia con desarrollo mínimo de concha, y de tercio superior de hélix*
- *Derecha: Oreja sana prácticamente desarrollada, con 60 mm de longitud craneocaudal, morfología normal*



CASO CLÍNICO 3

F. N.: 27/06/2013

Sexo: Mujer

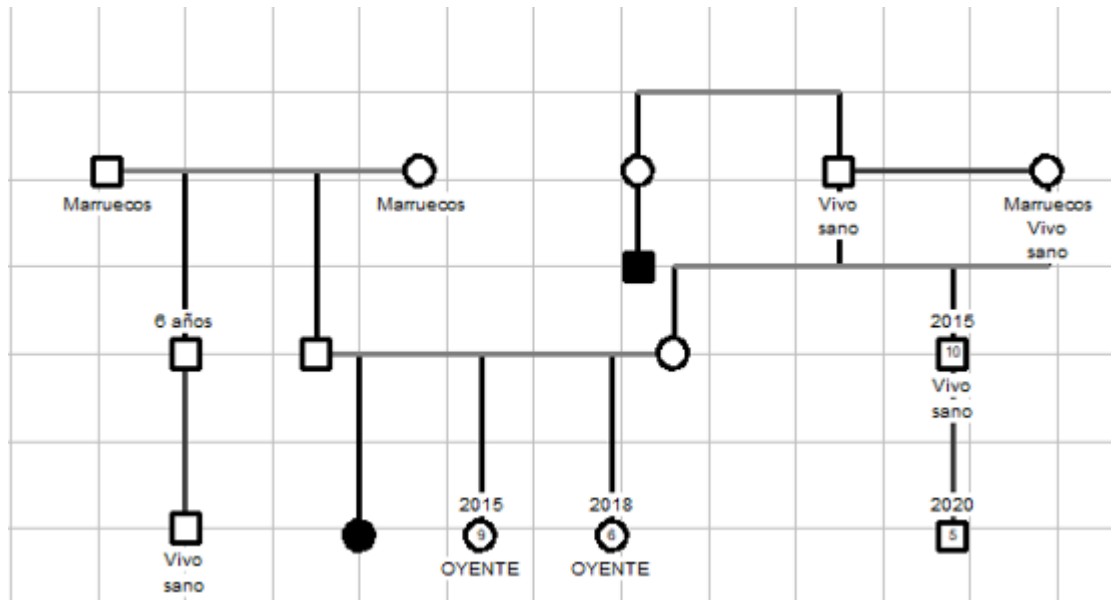
MOTIVO DE CONSULTA

Recién nacida remitida desde neonatología para valoración y seguimiento por presentar malformación congénita del pabellón auricular.

ANTECEDENTES:

- ANT. FAMILIARES: Sin interés para el caso.

FIGURA 4: *Árbol genealógico 17/11/2014. No consanguinidad, no malformaciones ni retraso mental*



- ANT PERSONALES:
 - Embarazo controlado de 41 SG.
 - Parto eutócico, Apgar 9/10.
 - RN: P 3.720 g (p75-90), L 51 cm (75-90), PC 35,5cm (75-90). Circular de cordón.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Apéndice preauricular derecho, malformación del izquierdo, hipoplasia CAE. El resto de la exploración es normal.

- ORL: Presenta pabellón auricular izquierdo con estenosis del CA externo, apéndice preauricular derecho y resto de la exploración normal.
 - OEAs: No superadas.
 - PEATC: Normalidad en las respuestas obtenidas en el oído derecho. En oído izquierdo se objetivan respuestas con latencias de la onda V retrasadas que dejan de reconocerse por debajo de 70 dB, lo que traduce en una alteración de la conducción del impulso nervioso.
- DPS: Normal

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Se le realizaron diversas pruebas como una ecografía transfontanelar, una ecografía abdominal-renal, un fondo de ojo, una radiografía de tórax y un ecocardiograma cuyos resultados fueron:

- RX de tórax: Normal
- Ecografía transfontanelar: Simetría de los plexos coroideos. No se aprecia dilatación de los ventrículos laterales. Ventrículo lateral derecho: 4,4 mm. Ventrículo lateral izquierdo: 4,3 mm.
- Fondo de ojo: Normal
- Ecografía abdominal renal: Riñón derecho: 39 x 18,5 mm. Riñón izquierdo: 37,1 x 19,5mm. Vejiga urinaria a media repleción, sin alteraciones morfológicas. Resto de la exploración sin hallazgos.

La niña fue derivada a cardiología con mes y medio de edad para valoración cardiológica por sospecha de malformación cardíaca en ecos prenatales y malformación del pabellón auricular.

- Primer ecocardiograma (realizado al mes y medio de vida por sospecha de malformaciones cardíacas en las ecografías prenatales): Foramen Oval Permeable sin repercusión. Resto normal.
- Soplo protosistólico II/VI de predominio en mesocardio, de características funcionales. Tonos normales. Pulsos normales. Electrocardiograma: Ritmo sinusal normal. Ejes y voltajes normales. No alteraciones de repolarización.
- En 2016 se le realizó cierre de ducto a través de postcateterismo cardíaco percutáneo terapéutico con *coil* de Cook 3x5.

La niña presentaba retraso ponderal por lo que fue derivada a gastroenterología. Suplemento con *Resource CF* durante un año hasta agosto de 2016. Deposiciones normales. No dolor abdominal ni otra clínica.

Las pruebas complementarias realizadas que incluían hemograma, coagulación, hormonas tiroideas, anticuerpos marcadores de celiaquía, inmunoglobulinas, metabolismo del hierro, resultaron todas dentro de los límites de la normalidad.

A los 5 años buena evolución clínica con peso en P13 y talla en P15 por lo que se decidió el alta.

ORL: Pedículo preauricular derecho. Hipoplasia oído izquierdo (lleva audífono), CAE permeable, pero sin oído medio. Hiperlaxitud en articulaciones de muñeca y codo bilateral.

Se le realiza un **TC DE PEÑASCOS EN 2021** con los siguientes hallazgos: TC peñascos sin contraste intravenoso. La exploración realizada pone de manifiesto: Atresia de conducto auditivo externo izquierdo. Conductos auditivo externo derecho sin alteraciones. Celdillas mastoideas, antromastoideo y ambos oídos medios aireados, sin ocupaciones. Cadena osicular de ambos oídos medios sin alteraciones. Cóclea, conductos semicirculares, conducto auditivo interno y conducto del nervio facial sin alteraciones. Conclusión: Atresia de conducto auditivo externo izquierdo.

- Secuenciación gen SF3B2: Negativo

DIAGNÓSTICO:

- Síndrome de Goldenhar

TRATAMIENTO

- Audífono en el oído izquierdo por hipoplasia del mismo.
- Cierre percutáneo de ducto arterioso en abril de 2016, con coil de Cook 3x5.
- Suplemento con *Resource CF* durante un año hasta agosto de 2016.

SEGUIMIENTO

Revisión anual en Genética (Pediatria).

<i>TABLA 4: Resumen caso clínico 3 con información sobre antecedentes, clínica, diagnóstico, seguimiento y tratamiento.</i>	
	CASO 3
SEXO	Mujer
ANTECEDENTES	
• FAMILIARES	Sin interés
• PERSONALES	Embarazo controlado de 41 SG. Parto eutócico. Circular de cordón.
CLÍNICA	Micrognatia izquierda con CAE muy pequeño, pabellón auricular derecho con apéndice preauricular. Retraso ponderal Foramen oval persistente y ducto arterioso persistente
DIAGNÓSTICO	Síndrome de Goldenhar.

TRATAMIENTO	Audífono en oído izquierdo Cierre percutáneo de ducto arterioso (2016) Suplemento con <i>Resource CF</i> durante un año.
SEGUIMIENTO	Control anual en Consulta de Genética.

CASO CLÍNICO 4

F. N.: 22/10/2015

Sexo: Varón

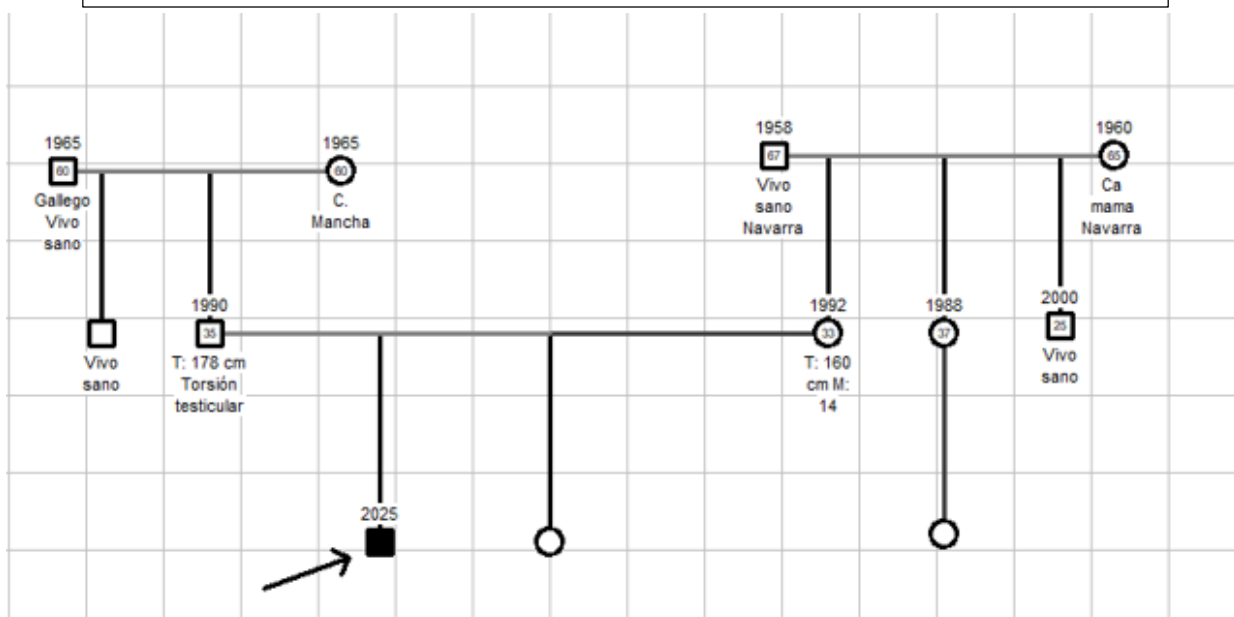
MOTIVO DE CONSULTA

Varón que presenta desde el nacimiento anomalía del pabellón auricular derecho con dos apéndices preauriculares, otoemisiones derechas negativas y macrocefalia.

ANTECEDENTES:

- ANT. FAMILIARES: Madre en estudio de déficit de factor XI de Von Willebrand. Abuela materna cáncer de mama. Perímetro cefálico progenitores: Padre P70-75, madre P25.
- ANT. PERSONALES: Embarazo controlado, 40 SG, sin incidencias. El parto fue cesárea por podálica, Apgar 9/10. P 3.500 g, L: 51 cm (P75-P90), PC: 57 cm (>P90).

FIGURA 5: Árbol genealógico 7/8/18. No consanguinidad, no malformaciones ni discapacidad intelectual.

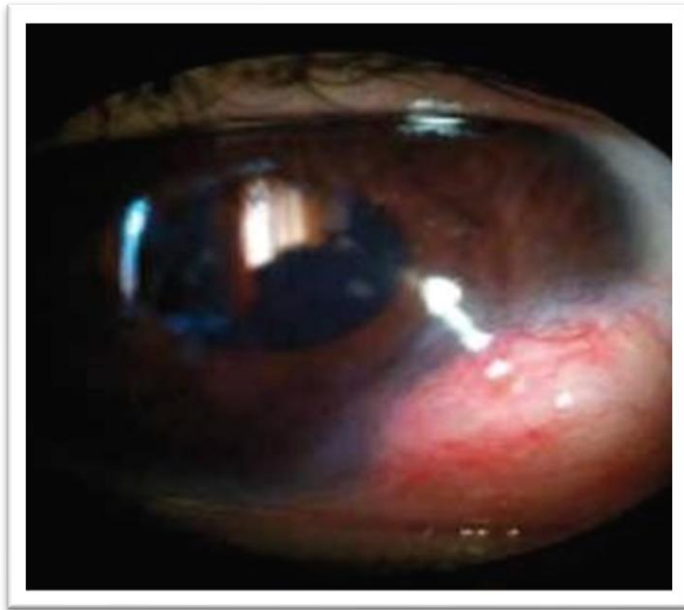


EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración al nacimiento: Dolicocefalia (probablemente deformacional por presentación podálica). Pabellón auricular oído derecho de aspecto displásico con 2 apéndices preauriculares, conducto auditivo externo normal visualizándose correctamente tímpano. Oído izquierdo normal. En ojo izquierdo (OI) presentaba una masa sólida de 5 mm de diámetro, vascularizada, de tonalidad amarillenta, con presencia de pelos en su superficie y ubicada a nivel de limbo esclero-corneal ínfero-temporal, sugerente de quiste dermoide. Resto exploración normal.

- **CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA:** Derivado a las 2 semanas de vida por malformación en el pabellón auricular derecho y así se descartaban posibles anomalías cardíacas asociadas, que se descartaron. Ecocardio normal.
- **ORL:** Pabellón auricular derecho hipoplásico, CAE normal y tímpanos normales. Se realizan PEATCs:
 - En el oído izquierdo se obtienen valores normales de la latencia de la onda V.
 - En el oído derecho, existe un retraso en la latencia de la onda V con una caída de la amplitud.
- **OFT:** El quiste dermoide invadía 2 mm de córnea con un diámetro total de 6 mm. La autorrefractometría mostraba en OD: +5.00 +2.5 a 96º y en OI: +4.00 +5.0 a 49º. Se realizó corrección óptica y oclusiones alternantes (Pauta:5/1, OD/OI).
 - Topografía corneal OI: Astigmatismo irregular elevado.

FIGURA 6: *Quiste dermoide epibulbar ojo izquierdo*

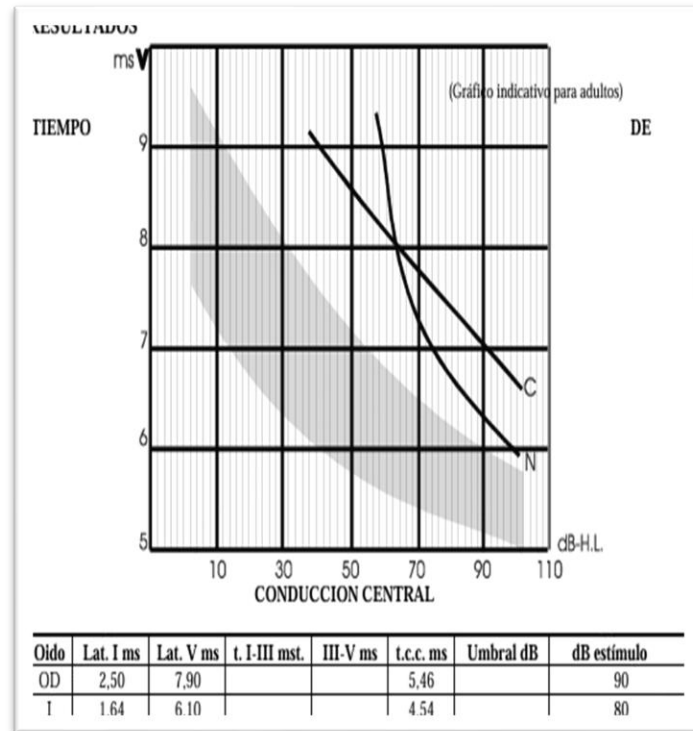


Tomografía Axial Computarizada de órbita: Se descartó el compromiso orbitario.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Otoemisiones derechas negativas. PEATCs derechos retardados.

FIGURA 7: *Potencial auditivo precoz (enero 2016).*



- Ecografía transfontanelar: Normal
- Ecografía abdominal: Normal
- Ecografía de caderas: Normal

FIGURA 8: *RX de columna: Sin hallazgos patológicos*



- Secuenciación gen SF3B2: Negativo
- TC DE PEÑASCOS EN 2023: OIDO DERECHO CAE derecho displásico, a expensas de una disminución de su diámetro (5 mm frente a 7 mm en el lado izquierdo). Tímpano presente, de grosor normal, sin calcificaciones, pero rectificado (no abomba hacia caja timpánica). Caja timpánica bien aireada y de tamaño normal. Agenesia del cuello y el mango del martillo. Segmento mastoideo del canal del PC VII normal. Estructuras óseas del oído interno y CAI sin alteraciones. OIDO IZQUIERDO Sin hallazgos patológicos. **Conclusión:** Displasia congénita de pabellón auricular derecho, con estenosis leve del CAE derecho. Agenesia del cuello y el mango del martillo.

DIAGNÓSTICO

- Síndrome de Goldenhar

TRATAMIENTO

Audífono derecho.

Exéresis de apéndices preauriculares en lado derecho. Extirpación quirúrgica del dermoide limbar.

SEGUIMIENTO

Consulta anual en Consulta de Genética (Pediatría).

OFT: Se realizaron revisiones bianuales hasta los 10 años, cuando presentaba una MAVC (mejor agudeza visual corregida) de la unidad en OD y 0,2 en OI; el quiste dermoide había aumentado su diámetro hasta los 7 mm e invadía 3 mm la superficie corneal. La autorrefractometría era en OD: +4.25 +2.00 a 95º y en OI +3.50 +6.50 a 47º, con una topografía corneal que corrobora el astigmatismo irregular elevado. Se solicitó un estudio de imagen con tomografía axial computarizada de órbita, la cual descartó el compromiso orbitario. Ante el aumento del tamaño de la lesión, junto con la disminución de agudeza visual y astigmatismo elevado en OI se decide extirpación quirúrgica de la lesión. El informe anatomo-patológico confirmó el diagnóstico de quiste dermoide limbar.

TABLA 5: Resumen caso clínico 4 con información sobre antecedentes, clínica, diagnóstico, seguimiento y tratamiento.	
	CASO 4
SEXO	Varón
ANTECEDENTES	
• FAMILIARES	Madre enfermedad de Von Willebrand, déficit del factor XI.
• PERSONALES	Embarazo controlado de 40 SG. Cesárea electiva por podálica.
CLÍNICA	Malformación pabellón auricular derecho con dos apéndices preauriculares
	Macrocefalia Dermoides epibulbar Estenosis CAE derecho con agenesia del cuello y del mango del martillo.
DIAGNÓSTICO	Síndrome de Goldenhar
TRATAMIENTO	Audífono en oído derecho y extirpación quirúrgica de los apéndices preauriculares. Extirpación quirúrgica del dermoide epibulbar
SEGUIMIENTO	Control anual en Genética Revisión bianual en oftalmología

CASO CLÍNICO 5

F.N.: 22/10/2015

Sexo: Varón

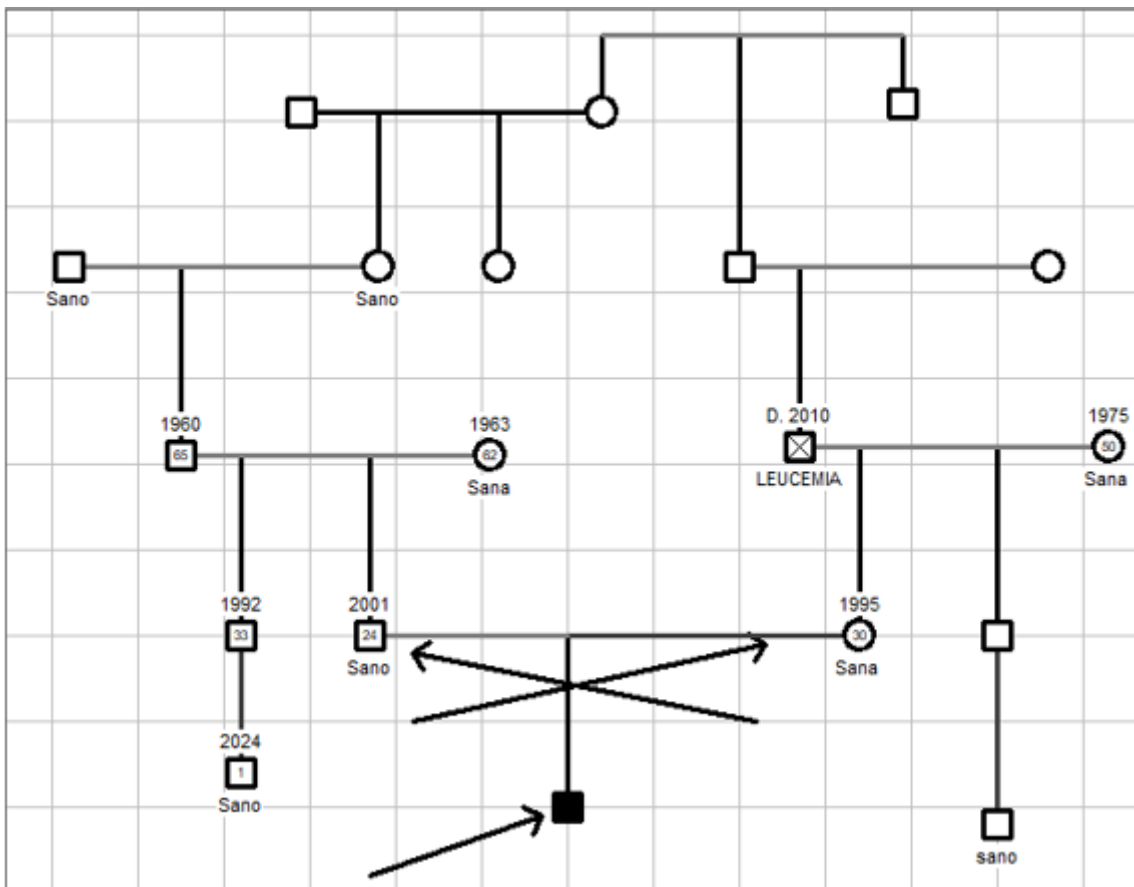
MOTIVO DE CONSULTA

Estamos ante una niña que presenta agenesia de pabellón auricular y conducto auditivo izquierdo con hipoacusia (mixta) homolateral.

ANTECEDENTES:

- ANT. FAMILIARES: Padres consanguíneos, hija única. Resto sin interés.

FIGURA 9: Representación gráfica del árbol genealógico de la paciente. 19/01/2022



- ANT. PERSONALES:
 - Prematuro de 36⁺³ semanas EG.
 - Cesárea por RPBF, Apgar 8/9.
 - RN: P 2,37 Kg, L 49 cm, PC 33 cm.

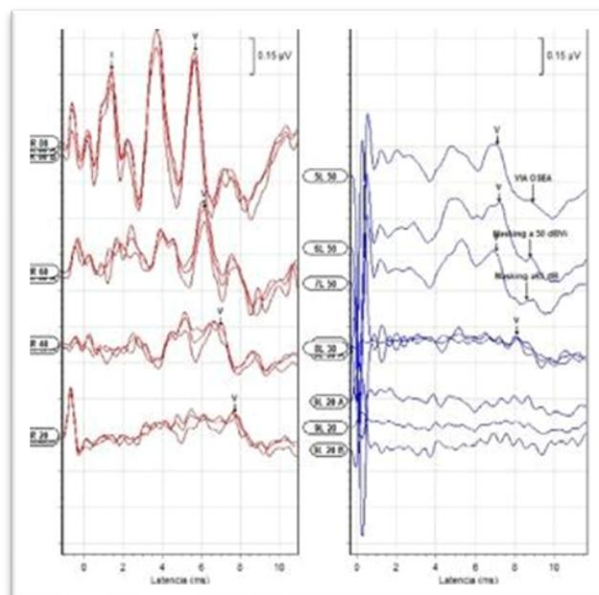
EXPLORACIÓN FÍSICA

Hipoplasia facies izquierda, agenesia de pabellón auricular izquierdo con ausencia de CAE. Oreja derecha normal. Paladar elevado, retromicrognatia. Auscultación cardíaca: soplo I/VI en mesocardio. MCCL de 2x3 cm en región púbica. Angioma en nuca y nevus lumbar. Hipotonía axial con ROT normales Resto sin interés.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (RN)

- Ecografía abdominal normal
- Ecografía de aparato urinario normal
- RX tórax normal
- RX columna normal
- Ecografía transfontanelar normal
- Fondo de ojo normal
- ESTUDIO GENÉTICO: Secuenciación gen SF3B2 normal
- ORL:
 - PEATCs: Atresia *auris* con agenesia completa del pabellón y del CAE e hipoacusia mayor de 40 dB (Onda V a 80 dB): El presente estudio es compatible con una disfunción de la vía auditiva izquierda, de grado severo (no se obtiene PEAT hasta 80 dB). Hipoacusia de transmisión izquierda con muy buena reserva coclear. Lleva un *Contact Forte*.

FIGURA 10: PEATC por vía aérea de oído derecho. trazados reproducibles con identificación de ondas fundamentales dentro de parámetros de la normalidad en todas las intensidades estimuladas (80, 60, 40, 30 y 20 dB) Vía ósea izquierda (con enmascaramiento): identificación de onda V a 50 y 30 dB.



- **OFTALMOLOGÍA:** Leve estrabismo convergente en ojo derecho.

DIAGNÓSTICO

- Síndrome de Goldenhar

TRATAMIENTO

Lleva un *Contact Forte*.

SEGUIMIENTO

Controles anuales en la Consulta de Genética Clínica.

ORL: A los 5-6 años, valorar los sistemas de conducción de vía ósea que existan en ese momento (serán implantables o no implantables). Si se plantea un sistema implantable, hacer TC para conocer el espesor del cráneo y el estado de oído medio. A partir de los 7 años plantear cirugía reparadora del pabellón izquierdo en vistas a poder sostener la patilla de la gafa. Si se fuera a recurrir a un sistema implantable, hablar antes con los cirujanos plásticos para valorar incisiones.

TABLA 6: Resumen caso clínico 5 con información sobre los antecedentes, clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.	
	CASO 5
SEXO	Mujer
ANTECEDENTES	
• FAMILIARES	Progenitores consanguíneos, no otras malformaciones similares en la familia
• PERSONALES	Embarazo controlado de 36 ⁺³ SG (prematura). Cesárea electiva por RPBF

<p>CLÍNICA</p>	<p>Ausencia de pabellón auricular izquierdo y CAE.</p> <p>Hipoacusia de transmisión izquierda con muy buena reserva coclear.</p> <p>Normoacusia derecha.</p> <p>Leve estrabismo convergente en ojo derecho.</p> <p>Retromicrognatia Foramen oval permeable</p> <p>MCCL a nivel de pubis con <i>nevi</i> puntiformes sobre la misma</p>
<p>DIAGNÓSTICO</p>	<p>S. de Goldenhar Hipoacusia de transmisión.</p> <p>Foramen oval permeable.</p>
<p>TRATAMIENTO</p>	<p>Lleva un <i>Contact Forte</i>.</p>
<p>SEGUIMIENTO</p>	<p>A los 5-6 años, valorar los sistemas de conducción de vía ósea que existan en ese momento (serán implantables o no implantables).</p> <p>A partir de los 7 años plantear cirugía reparadora del pabellón izquierdo (sujeción de la patilla de la gafa (si se fuera a recurrir a un sistema implantable, hablar antes con los cirujanos plásticos para valorar incisiones).</p>

FIGURA 11: Oído derecho: normal. OI: anotia



El Síndrome de Goldenhar es un síndrome malformativo que se presenta con manifestaciones muy heterogéneas. Las más distintivas son las anomalías del pabellón auricular como la microtia, siendo la anotia la forma más grave, apéndices preauriculares, defectos en el oído medio e interno con o sin pérdida auditiva, ausencia del CAE, etc.

Las anomalías craneofaciales como la asimetría facial, hipoplasia mandibular y maxilar, maloclusión, labio leporino, macrostomía se observan con frecuencia. Las anomalías oculares como el dermoide epibulbar, el coloboma o el lipodermoide también son frecuentemente descritas asociadas a esta patología. Además, se pueden presentar anomalías vertebrales como escoliosis, o hemivértebra, entre otras. Las afectaciones sistémicas también pueden estar presentes como defectos cardíacos congénitos en el septo ventricular, tetralogía de Fallot, persistencia del foramen oval, anomalías del arco aórtico, anomalías urogenitales como agenesia renal o riñón ectópico entre otras, a nivel neurológico como retraso en el desarrollo, hidrocefalia, o en relación con el aparato gastrointestinal como atresia rectal o fístula traqueo-esofágica o incluso involucración pulmonar como hipoplasia pulmonar.

La mayoría de los casos se consideran esporádicos y solo unos pocos con herencia autosómica recesiva o dominante.

En nuestro **primer caso** se observa una niña que al nacimiento presentaba aspecto término ya que nació con 41 semanas de edad gestacional, normocéfala (asimetría cráneo-facial con aplanamiento izquierdo facial y derecho craneal, una displasia bilateral de pabellones auriculares (para ser más exactos tuvo malformación congénita de oído externo y medio con atresia auris bilateral y malformación de ambos conductos auditivos externos). Los ojos (escleras azules, iris normal). Presencia de hernia umbilical y mancha azulada lumbo-sacra. El tono era adecuado. En la radiografía de columna no se observaron alteraciones estructurales significativas.

Además, la niña presentaba una hipoacusia de transmisión bilateral de 60 decibelios de pérdida tonal media y buena reserva coclear (por Potenciales Evocados de Tronco vía ósea se visualizan Ondas V bilaterales hasta 20 decibelios) y es portadora de audífonos de vía ósea Contact mini bilaterales.

Se establece como diagnóstico S. Goldenhar. A nivel de tratamiento, la niña es portadora de audífonos vía ósea *Contact-mini*[®] laterales. Y el seguimiento que se establece es anual en consultas de Genética (Pediatria).

El **segundo caso** muestra un varón con displasia del pabellón auricular derecho donde no se visualiza el conducto auditivo externo de ese lado. Se observa hipoacusia en oído derecho con normoacusia en el oído izquierdo. Presenta también disminución de hemifacies derecha, así como hernia umbilical.

Como antecedentes familiares destaca una tía abuela con sindactilia en las manos. Además, se observa microrretrognatia (la mandíbula es anormalmente pequeña y está retraída en comparación con el resto de la cara).

Se le realizan distintas pruebas complementarias, entre ellas un TC de peñascos donde se observa malformación de oído externo y medio derecho y otomastoiditis izquierda. Además, se llevó a cabo una RX de Cráneo y de columna completa resultando ambas normales.

Fue derivado a digestivo a los 13 meses por disminución del peso, longitud y PC, pero a los cuatro años recuperó la curva ponderal. El niño está escolarizado con buen rendimiento, sociable. No se detecta anomalías del comportamiento. Presenta el ojo derecho más pequeño, hiperlaxo con piel fina y transparente dermografismo.

Se establece como diagnóstico síndrome de Goldenhar leve y como seguimiento se le ha solicitado un TC y se le realizará una audiometría completa con simulación con DCO. Desde cirugía plástica se explica la dificultad de la reconstrucción ya que serán necesarias varias cirugías, cartílago costal y nunca va a ser como un pabellón auricular normal.

En nuestro **tercer caso** se presenta una mujer nacida a término con malformación en el pabellón auricular. A destacar de la exploración se presentaba una malformación del pabellón auricular izquierdo con estenosis del conducto auditivo externo, apéndice auricular derecho. No presenta antecedentes familiares con interés para el caso.

Dentro de las pruebas complementarias realizadas como la radiografía de tórax, la ecografía transfontanelar, la ecografía abdominal y renal, y el fondo de ojo resultaron todas normales.

También se le realizó un TC de peñascos en el que se objetiva: Atresia de conducto auditivo externo izquierdo.

Fue derivada a cardiología y se le practicó un ecocardiograma donde se observó un foramen oval permeable sin repercusión y un ductus arterioso persistente. Se le practicó cierre percutáneo del mismo cierre percutáneo de ductus arterioso en abril de 2016, con *coil* de Cook 3x5.

También se le derivó a gastroenterología por retraso ponderal a los 23 meses, ya que era mala comedora desde la introducción de la alimentación complementaria. Se le suplementó con *Resource CF* durante un año. A los cinco años se le dio de alta por recuperación de la curva ponderal.

A nivel de genética se le ha solicitado la secuenciación del gen SF2B2 cuyo resultado fue negativo.

Se estableció como diagnóstico síndrome de Goldenhar. Como tratamiento lleva un audífono en oído izquierdo, así como el cierre percutáneo del ductus. El seguimiento es anual en la consulta de genética.

El **cuarto caso** se trata de un varón que presenta al nacimiento malformación del pabellón auricular derecho con dos apéndices preauriculares, así como macrocefalia.

Al nacimiento presenta dolicocefalia (probablemente por presentación podálica), ojos, boca, nariz eran normales. A destacar de la exploración es un pabellón auricular oído derecho de aspecto displásico con 2 apéndices preauriculares, conducto auditivo externo normal visualizándose correctamente tímpano. Oído izquierdo normal. Se realizó biopsia-exéresis de los apéndices preauriculares.

Como antecedentes familiares destaca la madre con enfermedad de Von Willebrand, déficit del factor XI.

Respecto a las pruebas complementarias se realizó un TC de peñascos cuyos hallazgos fueron displasia congénita leve del CAE derecho (estenosis). Asocia agenesia del cuello y el mango del martillo. Las ecografías de caderas, abdominal y transfontanelar fueron sin hallazgos significativos. Se descartaron anomalías cardíacas en el ecocardiograma. Se realizó la secuenciación del gen *SF3B2*. que fue negativa.

El diagnóstico principal es síndrome de Goldenhar. Como tratamiento lleva audífono en el pabellón auricular derecho.

El **último caso** es una niña prematura de 36 que al nacimiento presentaba retromicrognatia y ausencia de pabellón auricular izquierdo y CAE.

Como antecedentes familiares destaca que sus padres son consanguíneos, aunque no existen malformaciones similares en otros miembros de la familia.

Se le diagnóstico de síndrome de Goldenhar con hipoacusia de transmisión izquierda con buena reserva coclear, presenta también Foramen oval permeable y como tratamiento lleva un contact forte.

Se le practicó un análisis genético cuyo resultado *SF3B2* fue negativo.

<i>TABLA 7: Comparación entre los antecedentes personales y familiares de los cinco casos clínicos.</i>					
	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
Sexo	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer
Ant:					

Familiares	Colombianos jóvenes y sanos	Tía abuela con sindactilia	Sin interés para el caso	Madre en estudio de déficit de factor XI de Von Willebrand Abuela materna cáncer de mama. PC padre P70-75 madre P25.	Padres consanguíneos, hija única. No familiares con malformaciones similares.
Personales:					
Embarazo	41 EG, Portadora de <i>Streptococo</i>		41 Circular de cordón Hiperémesis gravídica	40	36+3 (PREMATURO) <i>Streptococo</i> desconocido
Parto	Eutócico vaginal		Eutócico vaginal	Cesárea por podálica	Cesárea por RPBF
Apgar	9/10		9/10	9/10	8/9
Peso	4070g		3720	3500	2370
L	51.5	Disminución Peso, longitud y PC	51	51	49
PC	35cm		35.5	57	33
Lactancia	Fórmula		Materna	Mixta	Artificial

En los cinco casos solo había una niña con antecedentes familiares importantes como que sus padres eran consanguíneos, esto ocurría en el caso número 5. El caso 4 presentaba un antecedente de coagulopatía familiar por parte materna con enfermedad de Von Willebrand. Los otros tres no presentaban antecedentes de interés para el caso que nos concierne.

Como antecedentes gestacionales, tres de ellos fueron parto eutócico y otros dos, cesáreas por podálica y por riesgo de pérdida del bienestar fetal. Solo la última niña fue prematura, mientras que todos los demás fueron a término en torno a las 40 semanas de gestación.

Y la niña prematura fue tardía con 36+3 semanas de edad gestacional. Los pesos al nacer estaban dentro de los parámetros normales, hubo un macrosoma en el primer caso y el último caso al ser prematuro fue pequeño para la edad gestacional.

Respecto a las lactancias, dos de ellos recibieron de fórmula, uno de ellos mixta y otra lactancia materna exclusiva.

TABLA 8: *Tabla comparativa que presenta los síntomas y signos clínicos de los cinco casos clínicos.*

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
Coloboma del párpado superior	No	No	No	No	No
Dermoide epibulbar	No	No	No	Sí	No
Otros defectos oculares		Ojo de lado derecho impresiona de más pequeño.			Leve estrabismo convergente en ojo derecho.
Apéndices preauriculares			Apéndice preauricular derecho	Dos apéndices preauriculares (intervenidos de RN)	
Malformación de pabellón auricular	Ambos pabellones	Microtia con desarrollo mínimo de concha y de tercio superior de hélix	Hipoplasia pabellón auricular izquierdo	Malformación pabellón auricular derecho	Agenesia pabellón auricular izquierda
Estenosis conducto	Estenosis de ambos conductos auditivos externos	Imperforación conducto auditivo interno	CAE izquierdo permeable, pero sin oído medio	Se visualiza CAE hasta el tímpano (algo estrecho)	Ausencia de CAE izquierdo

Hipoacusia	Hipoacusia de transmisión pura bilateral permanente de 60 decibelios de pérdida tonal media	Hipoacusia OD con normoacusia en OI	Hipoacusia de transmisión izquierda	Hipoacusia de transmisión oído derecho	Hipoacusia de transmisión izquierda con muy buena reserva coclear. Normoacusia derecha.
Ausencia total o parcial oído externo y medio	Atresia <i>auris</i> bilateral		CAE permeable, pero sin oído medio		
Malformación del oído medio e interno	Malformación congénita de oído externo y medio				
Anomalías vertebrales	No	No	No	No	No
Hipoplasia maxilar	No	Microrretrognatia			Retrognatia
Hipoplasia unilateral facial		Displasia de hemifacies derecha	Paladar íntegro		
Defectos cardíacos			<i>Ductus</i> Arterioso Permeable y foramen oval persistente		Foramen oval permeable
Anomalías craneales	Asimetría craneo-facial con aplanamiento izquierdo facial y derecho craneal			Macrocefalia	Microcefalia

	Plagiocefalia				
Dificultades alimentación			Peso < P3. Talla en P50 Retraso ponderal		
Desarrollo psicomotor	Normal	Normal		Normal	Hipotonía
Otros	Hernia umbilical	Hernia umbilical hiperlaxo piel fina dermografismo		Piel marmorata con dermografismo	MCCL a nivel de pubis con nevus puntiformes sobre la misma

El diagnóstico del síndrome de Goldenhar en el periodo neonatal no es difícil. En los cinco casos presentados se presentaban anomalías auriculares, desde malformaciones en los pabellones auriculares, ausencia de los conductos auditivos externos, apéndices auriculares....

En este síndrome la presencia de anomalías auriculares ocurre en un 100% de los casos como hemos podido demostrar con la presentación de estos cinco. Ya que todos en mayor o menor medida presentaban alteraciones a este nivel. Además, los cinco casos presentaban hipoacusias de transmisión debido a estos defectos en el oído.

Las afectaciones oculares suelen ocurrir en un 72%, pero en los cinco casos propuestos solo se ha observado un leve estrabismo convergente en el ojo derecho de la niña del último caso y un dermoide epibulbar en el caso número 3 así como una disminución del tamaño del ojo del niño del caso número 3, por lo que estas anomalías se han presentado en un 60% de los casos. Las anomalías vertebrales suelen estar presentes en un 67% de los casos y en estos cinco casos no ha habido esta afectación, por lo que no se cumple el porcentaje en los casos estudiados. Los defectos cardiacos estaban presentes en un 33% normalmente y en nuestra revisión se observan en dos casos con forámenes ovales persistentes y ductus arteriosos, lo que corresponde a un 40% de nuestros casos. En un 50 % se suelen observar alteraciones en el sistema nervioso central, en nuestra mayoría de casos el desarrollo neurosensorial fue normal, mostrando en uno de ellos

hipotonía. Además, la capacidad intelectual es buena en el S. Goldenhar, mientras que si ocurre retraso mental suele ser en un 1% (Gorlin and Pindborg, 1964) y suele ser de grado leve (9).

La prevalencia de este síndrome suele ser mayor en varones que en mujeres, con una ratio 3:2 (25), en nuestros casos presentados tenemos tres mujeres y dos varones por lo que no se cumpliría esta proporción.

TABLA 9: <i>Tabla comparativa que presenta las pruebas complementarias realizadas en los cinco casos clínicos.</i>					
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
PEATCs vía aérea y vía ósea	Hipoacusia transmisión bilateral de 60 dB de pérdida tonal media y buena reserva coclear	Hipoacusia OD	PEA derechos normales PEA Izq no se pueden realizar Hipoacusia mixta Izquierda/ de transmisión derecha	Derechos retardados	Hipoacusia mixta homolateral Atresia <i>auris</i> con agenesia completa del pabellón y del CAE e hipoacusia mayor de 40 dB (Onda V a 80 dB)
PET			Oído derecho normal. En oído izquierdo latencias de la onda V retrasadas que dejan de reconocerse por debajo de 70 dB Alteración de la conducción del impulso nervioso	OI: normal OD: retraso en la latencia de la onda V con una caída de amplitud	

Fondo de ojo			Normal		Compatible con la normalidad. Máculas y papilas normales. Vascularización normal. No colobomas
TC órbita				Se descartó compromiso orbitario	
Topografía corneal				Astigmatismo irregular elevado	
Otoemisiones	No realizadas por ausencia de CAEX	En OI normales	No superadas	Derechas negativas	
Ecografía de caderas				Normal	
Rx tórax	Normal	Normal	Normal	Normal	No alteraciones pleuro-parenquimatosas
RX columna	Normal	Normal	Normal	Normal	No anomalías a nivel de cuerpos vertebrales

ORL	Agenesia de CAEs. Hipoacusia moderada grado III		Micrognatia izquierda con CAE muy pequeño, pabellón auricular derecho con apéndice preauricular.		
GENÉTICA	Síndrome de Goldenhar	Síndrome de Goldenhar leve	Síndrome de Goldenhar	Síndrome de Goldenhar	Síndrome de Goldenhar
OFT	Normal				Leve estrabismo
Eco abdominal	Normal, salvo leve Ectasia pelvis renal		Riñón izquierdo: 37,1 x 19,5mm. Vejiga urinaria a media repleción, sin alteraciones morfológicas. Resto de la exploración sin hallazgos.	Normal	Normal
RX cráneo		Normal			

Eco transfontanelar	Normal		<p>Simetría de los plexos coroideos.</p> <p>No se aprecia dilatación de los ventrículos</p>	Normal	<p>Línea media centrada. Cuerpo calloso, reconocible, aparentemente normal. No se identifican dilataciones ventriculares. No se reconocen lesiones subependimarias</p> <p>No se aprecian LOES ni alteraciones ecoestructurales significativas.</p>
ECG			Normal		
TC PEÑASCOS		<p>Malformación de oído externo y medio derecho.</p> <p>Otomastoiditis izquierda</p>	<p>Atresia de conducto auditivo externo izquierdo.</p> <p>CAE derecho sin alteraciones.</p>	<p>Displasia leve del CAE derecho, estenosis</p> <p>Asocia agenesia del cuello y el mango del martillo.</p>	
Ecocardio			<p>Foramen Oval Permeable sin repercusión.</p> <p>Ducto arterioso permeable</p>	Normal	<p>Foramen oval permeable</p> <p>Ducto arterioso persistente</p>
Digestivo			<p>Hemograma y coagulación.</p> <p>Bioquímica</p> <p>Metabolismo del hierro</p>		

			TSH y T4: Ac marcadores de celiaquía Resultados dentro de la normalidad		
GENÉTICA Secuenciación gen <i>SF3B2</i>			Negativo		Resultado genético <i>SF3B2</i> negativo

Las pruebas realizadas en los cinco casos clínicos para conseguir llegar al diagnóstico del síndrome Óculo-Aurículo-Vertebral variaban según el grado de afectación sistémica que poseyeran. Había varias pruebas complementarias comunes en los cinco casos clínicos, entre ellas una ecografía abdominal, renal, cardíaca, transfontanelar, una radiografía de columna, unos PEATC (para determinar el tipo y el grado de hipoacusia).

Si además presentaban patología cardíaca se hacía ECG y más ecocardiogramas en las consultas sucesivas. Si presentaban retraso en el crecimiento se les hacía una analítica sanguínea que contenía todos los parámetros para poder descartar distintas enfermedades que podrían manifestarse de esta manera. Un TC de peñascos también se le realizó a la mayoría y a los que no es porque no han alcanzado la edad en la que se suele hacer, unos 7 años aproximadamente. Un fondo de ojo para descartar posibles anomalías oculares asociadas.

En los últimos casos se realizó la secuenciación del gen *SF3B2* ya que es el más común que se encuentre mutado en este síndrome, aunque su prevalencia es baja alrededor de un 3%. La importancia de un diagnóstico correcto con posible consejo genético es importante a la hora del pronóstico intelectual futuro.

TABLA 10: Tabla comparativa que presenta los distintos tratamientos de los cinco casos clínicos.

TRATAMIENTO	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
Audífonos	Vía ósea "Contact mini" laterales	Se propusieron dispositivos de conducción ósea, pero no buen rendimiento	Audífono en oído izquierdo	Audífono en oído derecho	Lleva un "Contact forte"
Oftalmología				Extirpación dermoide epibulbar	
Cirugía plástica	El pabellón le permite llevar gafas, cuando complete el crecimiento se podrá valorar si se requiere cirugía plástica	Desde cirugía plástica se explica dificultad de reconstrucción			A partir de los 7 años plantear cirugía reparadora del pabellón izquierdo en vistas a poder soportar la patilla de la gafa (si se fuera a recurrir a un sistema implantable, hablar antes con los plásticos en vistas a incisiones
Cardíaco			Cierre percutáneo de ductus arterioso		
Dermatología				Extirpación quirúrgica de los apéndices preauriculares	

Digestivo			Suplemento con <i>Resource</i> CF durante un año		
------------------	--	--	--	--	--

El tratamiento de este síndrome depende mucho de los órganos afectados. En nuestros cinco casos no hay grandes afectaciones sistémicas. Los cinco presentan hipoacusia en menor o mayor grado y todos acaban siendo portadores de un audífono en el lado donde presentan la malformación auricular. Si presentaban alteraciones cardíacas como le ocurría al paciente número 3, se le realizó el cierre percutáneo del ductus. Este paciente presentó también retraso ponderal por lo que fue derivado a digestivo y suplementado con CF durante un año. A nivel de cirugía plástica, se coincide siempre en la complejidad de la intervención sin poder asegurar que quede la reconstrucción como un pabellón auricular normal. Además, mencionan la posibilidad de sujetar patilla de gafas o no, ya que eso puede dificultar en menor medida la vida cotidiana del niño. A nivel dermatológico, es destacable en nuestro caso número 5 ya que le fueron extirpados los apéndices auriculares en el período de recién nacido. A destacar es también el caso 4 que presentaba dermoide epibubar y fue extirpado como tratamiento.

Al no haber ningún antecedente común claro ni casos familiares con malformaciones similares en las familias de estos niños, se hace un estudio sobre las distintas variantes patogénicas asociadas a este síndrome en los últimos años.

REVISIÓN DE ESTUDIOS

Ahora se van a analizar distintos estudios que han intentado encontrar una causa genética de este síndrome ya que hay patrones de herencia autosómica dominante, recesiva, así como casos esporádicos. Por lo que actualmente se ha aceptado considerar la etiología multifactorial.

Un estudio publicado en 2017 (16) mostraba que algunas publicaciones recientes habían estado investigando desequilibrios genómicos en pacientes que presentan deleciones y duplicaciones en el cromosoma 22q11.2 y siendo el lugar donde más alteraciones se producían. Por lo tanto, para su etiología se propusieron tantas causas genéticas como ambientales.

Aunque la existencia de predisposición genética va adquiriendo fuerza en la literatura, muchos de los casos son esporádicos sin historia familiar relevante. Hay evidencias de herencia mendeliana debido a casos de familias que se describen con patrón autosómico dominante o recesivo. Recientemente se ha descrito que el primer gen implicado es el *MYT1* donde las variantes patogénicas heterocigóticas se han encontrado pudiendo causar el fenotipo de este síndrome. Sin embargo, la frecuencia de estas variantes patogénicas encontradas en este gen es muy baja, solo 3 de cada 226 pacientes la presentaban.

También se han identificado anomalías cromosómicas en pacientes con este fenotipo, las más frecuentes son las asociadas con la región 22q11.2. Las deleciones y duplicaciones se pueden clasificar en

proximales, centrales y distales. Los apéndices auriculares eran más típicos en personas con deleciones distales.

La hipoplasia malar se observaba en centrales y distales. Y el dermoide epibulbar y la macrostomía solo se observaron en distales. El gen *YPEL1* presenta un papel en el desarrollo de las estructuras de los arcos faríngeos y parece que su sobreexpresión puede resultar en alteraciones de la condrogénesis e hipoplasia craneofacial. Los defectos congénitos cardiacos en pacientes con deleción proximal del 22q11.2 están asociados al gen *TBX1*. En conclusión, este estudio corroboraba las similitudes entre las deleciones distales de esta región del cromosoma y el Síndrome Óculo-Aurículo-Vertebral.

En otro estudio en 2019 (12) se indicaba que, aunque las bases genéticas del síndrome Óculo-Aurículo-Vertebral son poco conocidas, existían algunos estudios recientes en cuya etiología se incluían factores genéticos y ambientales. En este estudio quisieron identificar variantes raras con potencial patogénico en una cohorte de 73 brasileños afectados por esta patología. Encontraron tres como *YPEL1*, *CRKL* y *OTX2*.

- *YPEL 1*: Se localiza en 22q11.21, se cree que tiene un papel en la división celular. Se expresa en los arcos faríngeos por lo que se encarga del desarrollo facial. Se vio asociado a pacientes que presentaban apéndices preauriculares y dermoide epibulbar.
- *CRKL*: Se localiza en la misma región que el anterior y codifica para una tirosin quinasa que tiene importancia para la cadena de señalización. Una variación patogénica en ella puede resultar una pérdida de la expresión de la proteína derivando en anomalías craneofaciales severas, incluyendo hipoplasia maxilar y mandibular, microstomía y micrognatia y anomalías oculares con distinto grado de expresividad.
- *OTX2*: Localizado en 14q22.3, se encarga de codificar una proteína que participa como un factor de transcripción. Algunas variaciones patogénicas heterocigóticas en este gen se relacionaron con micrognatia, agnotia y anoftalmia demostrando que este gen estaba envuelto en el desarrollo de la cresta neural.

El hecho de que cada variante solo se haya identificado en algunos pacientes apoya la idea de la heterogeneidad del espectro y de la herencia multifactorial, así como los diferentes factores implicados en la enfermedad, incluyendo los aspectos ambientales.

En un estudio publicado en 2020 (15) se presentan variantes heterocigóticas en *MYT1*, en individuos afectados, uno heredada de uno de sus progenitores y los otros dos *de novo*.

La evidencia publicada entre la asociación de este gen y este síndrome fue insuficiente. Un estudio reciente donde *MYT1* fue secuenciado en 73 pacientes con esta patología ninguna variante patogénica fue encontrada. En este estudio presentaron 128 pacientes donde solo dos presentaban variantes en este gen. Se cree que este gen tiene un papel en el desarrollo del sistema nervioso central y que se expresa en el primer y segundo arco faríngeo donde residen la mayoría de los problemas que se asocian al S. Goldenhar. Además, se cree que también es capaz de regular genes envueltos en la vía del ácido retinoico, lo que puede causar el síndrome.

La identificación de nuevos genes asociados al Síndrome Óculo-Auriculo-Vertebral es un paso crucial para poder entender la fisiopatología de esta enfermedad. Por lo que en un estudio publicado en 2020 (17) secuenciaron un exoma de pacientes con esta condición e identificaron un nuevo gen causante llamado *ZYG11B*. El gen *ZYG11B* es miembro del complejo ubiquitina ligasa E3 que se encarga del reconocimiento de la degradación del proteosoma. Es conocido que el ácido retinoico es un agente ambiental tóxico que puede causar los rasgos de este síndrome. La expresión del *ZYG11B* aparece regulado a la baja por la exposición a este ácido.

En estudios in vitro tuvieron como resultado que una proteína truncada derivaba en una mala colocación subcelular. En el pez cebra el *ZYG11* estaba envuelto en el cartílago craneofacial y en el desarrollo de la notocorda. Estos descubrimientos apoyan a este gen como nuevo causante del S. Goldenhar.

En otro estudio 2021 (13): Realizan un análisis en una cohorte de 42 pacientes a través de 450K *bead chip array* analizando la metilación del genoma completo. Aquí, identificaron pacientes con disregulaciones que principalmente afectaban a genes involucrados en el desarrollo craneal y facial como el *HOXA3*, *MSX1* Y *STRA6* cuya expresión está modulada por el ácido retinoico. La identificación de estos genes podría ser útil para un diagnóstico más preciso e incluso como posibles dianas terapéuticas, asociando además un seguimiento individualizado de cada paciente.

En un estudio realizado en 2022 (11), se consideraba como una limitación a la hora de poder interpretar los resultados de genética, la heterogeneidad de la etiología, la penetrancia incompleta, su expresividad variable, así como la variabilidad en la clínica y en el diagnóstico molecular.

En este estudio identificaron que la delección de *SALL1* aparecía como un factor de riesgo de microtia. Se observaron también interacciones entre la variante *TCOF1* y *SALL1*, ambas proteínas se relacionaban con los desórdenes craneofaciales. La epigenética se consideró como un posible mecanismo etiopatogénico. Por ejemplo, la acetilación de las histonas en la expresión alélica sobre el gen responsable del desarrollo craneofacial, *BAPX1* se observó en cinco pacientes pertenecientes a este estudio. No identificaron ninguna variante patogénica directa, pero si una interacción entre los genes *TCOF1* y *SALL1*. Estos descubrimientos mostraban la necesidad de identificar otras interacciones entre los genes y el genotipo que contribuyen a la etiología de los desórdenes craneofaciales.

Otro estudio de este mismo año (14) describía una nueva variante de *PAX1* con penetrancia completa y expresividad variable en una familia con síndrome óculo-auriculo vertebral. Todos los miembros de la familia que estaban afectados presentaban en mayor o menor medida microsomía hemifacial, anomalías auriculares. El estudio demostró que variantes heterocigóticas en *PAX1* pueden causar una clínica variada por este desorden genético. Todos acaban coincidiendo en que la etiología de este síndrome es desconocida y multifactorial incluyendo factores ambientales y genéticos que acaban afectando a la embriogénesis. Recientemente se han identificado variantes del gen *SF3B2* en múltiples familias afectadas por esta patología. Fueron identificadas en un 3% de casos esporádicos y en un 25% en casos familiares, indicando que esta alteración es la causa más común del síndrome identificada hasta la fecha.

Siendo la alteración más común ha sido estudiada en tres de nuestros casos clínicos y no se ha identificado la variante patogénica en ninguno de ellos ya que solo está presente en un 3% de los casos.

Los pacientes consanguíneos afectados por *ORFCS2* presentaban también inmunodeficiencia combinada severa, causada por una variante patogénica homocigótica en *PAX1*. Seis miembros de la familia que eran heterocigóticos para esta variante presentaban también alteraciones auriculares.

En otro trabajo publicado en 2022 (18) se presentan 57 pacientes con Síndrome de Goldenhar y su relación con el gen *MYT1*, un factor de transcripción involucrado en la neurogénesis, además de ser el primer gen involucrado en el síndrome. La exposición embrionaria al ácido retinoico puede inducir los rasgos típicos del mismo. Los resultados demostraron que los genes *MYT1*

estaba involucrado en la vía del ácido retinoico y que participaban en su *feedback* negativo. Por lo que las variantes que afectaban a este gen podían ocasionar una disrupción en esta vía.

La baja frecuencia de estas variantes que fueron 1 de 57 y 2 de 169 respectivamente, apoyan la gran heterogeneidad genética de este espectro. La identificación de nuevos genes aumentará la comprensión de este síndrome y de los procesos de desarrollo embrionario, siendo más concretos los genes envueltos en esta vía del ácido retinoico puede ser una buena diana para futuras investigaciones de tratamiento.

CONCLUSIÓN

El síndrome Óculo-Aurículo-Vertebral o síndrome de Goldenhar es un trastorno congénito caracterizado por anomalías auriculares, vertebrales y oculares. Tras el análisis de los cinco casos clínicos, se constata que las malformaciones auriculares estaban presentes en un 100% de los casos asociando además hipoacusia de transmisión. Otras anomalías como la afectación cardíaca, ocular o vertebrales aparecen de forma más variable, a pesar de que en la literatura las describen como anomalías frecuentes.

El diagnóstico precoz y un abordaje multidisciplinar que incluya el estudio de todas las manifestaciones que pueden estar asociadas al S. Goldenhar, constituyen pilares fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

Tras la revisión de los artículos de la literatura en relación a las posibles causas genéticas relacionadas con la etiología no se ha podido identificar una variante patogénica que pueda relacionarse directamente con la aparición de las manifestaciones clínicas que constituyen el síndrome. La variante que se observó con mayor frecuencia fue la relacionada con el gen *SF3B2*. A pesar de ello, fue estudiada en tres de los casos clínicos resultando negativo en todos ellos, ya que su frecuencia es tan solo en un 3% de los casos esporádicos y un 25% de los casos familiares.

En definitiva, se puede afirmar que queda todavía mucho por descubrir sobre las bases moleculares de esta patología. Y continua la importancia de seguir investigando y perfeccionando los protocolos de diagnóstico y tratamiento para este síndrome poco frecuente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Young A, Spinner A. Hemifacial Microsomia. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
2. Jayaprakasan SK, Waheed MD, Batool S, Pimentel Campillo J, Nageye ME, Holder SS. Goldenhar Syndrome: An Atypical Presentation With Developmental and Speech Delay. *Cureus*. 2023;15(3):e36225.
3. Mao K, Borel C, Ansar M, Jolly A, Makrythanasis P, Froehlich C, Iwaszkiewicz J, Wang B, Xu X, Li Q, Blanc X, Zhu H, Chen Q, Jin F, Ankamreddy H, Singh S, Zhang H, Wang X, Chen P, Ranza E, Paracha SA, Shah SF, Guida V, Picci-Sparascio F, Melis D, Dallapiccola B, Digilio MC, Novelli A, Magliozzi M, Fadda MT, Streff H, Machol K, Lewis RA, Zoete V, Squeo GM, Prontera P, Mancano G, Gori G, Mariani M, Selicorni A, Psoni S, Fryssira H, Douzgou S, Marlin S, Biskup S, De Luca A, Merla G, Zhao S, Cox TC, Groves AK, Lupski JR, Zhang Q, Zhang YB, Antonarakis SE. FOXP3 pathogenic variants cause one form of craniofacial microsomia. *Nat Commun*. 2023;14(1):2026.
4. Choudhury M, Kapoor PM. Goldenhar syndrome: Cardiac anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth*. 2017 Jan;20(Supplement):S61-S66.
5. Gupta S, Samdani S, Vaishnav JK, Singh Y, Grover M. Cochlear Implantation in Goldenhar Syndrome. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl 3):4159-4163.
6. Singhal D, Tripathy K. Oculo Auriculo Vertebral Spectrum. 2023 Aug 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
7. Artunduaga MA, Quintanilla-Dieck Mde L, Greenway S, Betensky R, Nicolau Y, Hamdan U, Jarrin P, Osorno G, Brent B, Eavey R, Seidman C, Seidman JG. A classic twin study of external ear malformations, including microtia. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1216-8.
8. Mellor DH, Richardson JE, Douglas DM. Goldenhar's syndrome. Oculoauriculo-vertebral dysplasia. *Arch Dis Child*. 1973;48(7):537-41.
9. Marszałek-Kruk BA, Wójcicki P, Dowgierd K, Śmigiel R. Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management. *Genes (Basel)*. 2021;12(9):1392.
10. Estandia-Ortega B, Reyna-Fabián ME, Velázquez-Aragón JA, González-Del Angel A, Fernández-Hernández L, Alcántara-Ortigoza MA. The Enigmatic Etiology of Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum (OAVS): An Exploratory Gene Variant Interaction Approach in Candidate Genes. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1723.
11. Zamariolli M, Colovati M, Moysés-Oliveira M, Nunes N, Caires Dos Santos L, Alvarez Perez AB, Bragagnolo S, Melaragno MI. Rare single-nucleotide variants in oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(10): e00959.
12. Guida V, Calzari L, Fadda MT, Picci-Sparascio F, Digilio MC, Bernardini L, Brancati F, Mattina T, Melis D, Forzano F, Briuglia S, Mazza T, Bianca S, Valente EM, Salehi LB, Prontera P, Pagnoni M, Tenconi R, Dallapiccola B, Iannetti G, Corsaro L, De Luca A, Gentilini D. Genome-Wide DNA Methylation Analysis of a Cohort of 41 Patients Affected by Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum (OAVS). *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1190.
13. Carter S, Fellows BJ, Gibson K, Bicknell LS. Extending the PAX1 spectrum: a dominantly inherited variant causes oculo-auriculo-vertebral syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2022; 30(10):1178-1181.

14. Luquetti DV, Heike CL, Zarante I, Timms AE, Gustafson J, Pachajoa H, Porrás-Hurtado GL, Ayala-Ramírez P, Duenas-Roque MM, Jimenez N, Ibanez LM, Hurtado-Villa P. MYT1 role in the microtia-craniofacial microsomia spectrum. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(10):e1401.
15. Luquetti DV, Heike CL, Zarante I, Timms AE, Gustafson J, Pachajoa H, et al. MYT1 role in the microtia-craniofacial microsomia spectrum. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(10):e1401.
16. Spineli-Silva S, Bispo LM, Gil-da-Silva-Lopes VL, Vieira TP. Distal deletion at 22q11.2 as differential diagnosis in Craniofacial Microsomia: Case report and literature review. *Eur J Med Genet.* 2018;61(5):262-268.
17. Tingaud-Sequeira A, Trimouille A, Marlin S, Lopez E, Berenguer M, Gherbi S, Arveiler B, Lacombe D, Rooryck C. Functional and genetic analyses of ZYG11B provide evidences for its involvement in OAVS. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(10):e1375.
18. Berenguer M, Tingaud-Sequeira A, Colovati M, Melaragno MI, Bragagnolo S, Perez ABA, Arveiler B, Lacombe D, Rooryck C. A novel de novo mutation in MYT1, the unique OAVS
19. Birgfeld CB, Heike C. Craniofacial microsomia. *Semin Plast Surg.* 2012;26(2):91-104.
20. Singhal D, Tripathy K. Oculo Auriculo Vertebral Spectrum. 2023 Aug 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025–.
21. Artunduaga MA, Quintanilla-Dieck Mde L, Greenway S, Betensky R, Nicolau Y, Hamdan U, Jarrin P, Osorno G, Brent B, Eavey R, Seidman C, Seidman JG. A classic twin study of external ear malformations, including microtia. *N Engl J Med.* 2009;17;361(12):1216-8.
22. Mellor DH, Richardson JE, Douglas DM. Goldenhar's syndrome. Oculoauriculo-vertebral dysplasia. *Arch Dis Child.* 1973;48(7):537-41.
23. Marszałek-Kruk BA, Wójcicki P, Dowgierd K, Śmigiel R. Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management. *Genes (Basel).* 2021; 9;12(9):1392.
24. Estandia-Ortega B, Reyna-Fabián ME, Velázquez-Aragón JA, González-Del Angel A, Fernández-Hernández L, Alcántara-Ortigoza MA. The Enigmatic Etiology of Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum (OAVS): An Exploratory Gene Variant Interaction Approach in Candidate Genes. *Life (Basel).* 2022;28;12(11):1723.
25. Zamariolli M, Colovati M, Moysés-Oliveira M, Nunes N, Caires Dos Santos L, Alvarez Perez AB, Bragagnolo S, Melaragno MI. Rare single-nucleotide variants in oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(10):e00959.
26. Guida V, Calzari L, Fadda MT, Picci-Sparascio F, Digilio MC, Bernardini L, Brancati F, Mattina T, Melis D, Forzano F, Briuglia S, Mazza T, Bianca S, Valente EM, Salehi LB, Prontera P, Pagnoni M, Tenconi R, Dallapiccola B, Iannetti G, Corsaro L, De Luca A, Gentilini D. Genome-Wide DNA Methylation Analysis of a Cohort of 41 Patients Affected by Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum (OAVS). *Int J Mol Sci.* 2021;26;22(3):1190.
27. Carter S, Fellows BJ, Gibson K, Bicknell LS. Extending the PAX1 spectrum: a dominantly inherited variant causes oculo-auriculo-vertebral syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(10):1178-1181.
28. Luquetti DV, Heike CL, Zarante I, Timms AE, Gustafson J, Pachajoa H, Porrás-Hurtado GL, Ayala-Ramírez P, Duenas-Roque MM, Jimenez N, Ibanez LM, Hurtado-Villa P. MYT1 role in the microtia-craniofacial microsomia spectrum. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(10):e1401.

29. Spineli-Silva S, Bispo LM, Gil-da-Silva-Lopes VL, Vieira TP. Distal deletion at 22q11.2 as differential diagnosis in Craniofacial Microsomia: Case report and literature review. *Eur J Med Genet.* 2018;61(5):262-268.
30. Tingaud-Sequeira A, Trimouille A, Marlin S, Lopez E, Berenguer M, Gherbi S, Arveiler B, Lacombe D, Rooryck C. Functional and genetic analyses of ZYG11B provide evidences for its involvement in OAVS. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(10):e1375.
31. Berenguer M, Tingaud-Sequeira A, Colovati M, Melaragno MI, Bragagnolo S, Perez ABA, Arveiler B, Lacombe D, Rooryck C. A novel de novo mutation in MYT1, the unique OAVS gene identified so far. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(9):1083-1086.
32. Rosa RFM, da Silva AP, Goetze TB, de Almeida Bier B, de Almeida ST, Paskulin GA, Zen PRG. Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(4):455-460.
33. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 16;6:56.
34. Nassar JY, Kefi F, Alhartani MM, Sultan AA, Al-Khatib T, Safdar OY. Treacher Collins syndrome: A comprehensive review on clinical features, diagnosis, and management. *J Family Med Prim Care.* 2024;13(10):4165-4172.
35. Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;7;1:34.
36. Tapia A, Merino P, Pérez P, Mazagatos PJ. Comunicación corta Coristoma epibulbar en el Síndrome de Goldenhar: ¿cuándo tratar para evitar la ambliopía? 2015;XLIV(1):185- 7.
37. Schmitzer S, Burcel M, Dăscălescu D, Popteanu IC. Goldenhar Syndrome - ophthalmologist's perspective. *Rom J Ophthalmol.* 2018;62(2):96-104.
38. Fu Y, Yu H, Zhang J, Zhou N. Goldenhar syndrome with limbal neofformation, microtia and skeletal deformities: a case report and literature review. *BMC Ophthalmol.* 2024; 22;24(1):81.
39. Singhal D, Tripathy K. Oculo Auriculo Vertebral Spectrum. 2023 Aug 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2025.
40. Hitchen R, Woolhouse M, Holch P. Breaking the silence: A qualitative exploration of parental perspectives of children with Goldenhar Syndrome. *Heliyon.* 2024;21;10(3): e24328.