

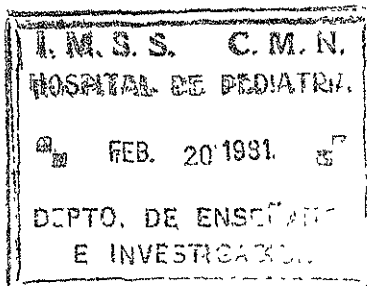
203 11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



*[Firmas manuscritas]*

ESTUDIO CLINICO, CROMOSOMICO Y ANTROPO-  
METRICO EN NIÑOS CON SINDROME DE  
GOLDENHAR.



TESIS DE POST-GRADO

PEDIATRIA MEDICA

DRA. GRACIELA LOPEZ VAZQUEZ

HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL

I M S S

2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

AL DR. FABIO SALAMANCA GOMEZ.

Director de esta tesis, por su optimismo y estímulo constante.

A las personas que colaboraron en la realizacion de este estudio, por su ayuda, apoyo y más importante aún, por su amistad.

QFB Josefina Sánchez

QFB Ma. del Carmen Santillán

Dra Carmen Navarrete

Antropóloga Eyra Cárdenas B.

A todos ellos expreso mi gratitud.

## INTRODUCCION

El primer autor que describió el Síndrome de Goldenhar, fué Von Arlt en 1845 y después Goldenhar en 1952 (1). Consiste en la tríada característica de dermoides epibulbares, apéndices auriculares y fístulas pretragales, acompañada con frecuencia de anomalías vertebrales.

Las características clínicas sobresalientes son : micrognatia, hipoplasia del malar y del arco cigomático, asimetría facial frontal prominente, línea anterior de implantación del pelo baja , hipoplasia de alas nasales. En columna hay sinostosis en bloque de 2 o 3 vértebras, hemivértebras, occipitalización del atlas y -vértebras cuneiformes (2). Otras malformaciones se han reportado en la literatura, como sordera congénita, hemiatrofia facial (3), anomalías del iris (4), pulgar extra (5), queratitis neuroparalítica (6), cardiopatías congénitas (7), fibrocantus (8). También se ha descrito retardo mental de diverso grado (9).

Se ha informado de cerca de un centenar de casos y el análisis cromosómico se ha practicado en muy pocos de ellos, y en todos los casos por las técnicas ordinarias de citogenética, sin recurrir a la reciente metodología de bandas (10).

Estas técnicas de bandas han permitido establecer la localización de lo que se conoce actualmente como el DNA satélite o repetitivo (11), que parece jugar un importante papel en los fenómenos de regulación celular (12). Recientemente se han descrito importantes asociaciones en la presencia de polimorfismos o variantes, identificados mediante las técnicas de bandas , con sín -

dromes malformativos (13,14), por lo que resulta de interés conocer si estos polimorfismos aparecen en el Síndrome de Goldenhar, entidad pediátrica importante por las múltiples malformaciones congénitas que presenta y por sus repercusiones individuales , familiares y sociales. Este hallazgo sería importante por contribuir al esclarecimiento del papel que esta clase de heterocromatina tiene en la morfogénesis humana y para proporcionar asesoramiento genético más adecuado.

Por otro lado es también de interés establecer la frecuencia de las anomalías clínicas encontradas en este síndrome, y ya que la mayoría de ellas se encuentran localizadas en cara, es importante contar con referencias antropométricas faciales , estudio que hasta la fecha no ha sido efectuado. Conocer el tipo de malformaciones asociadas con mayor frecuencia , permite un mejor manejo del paciente y contar con medidas faciales que sirven para precisar cuales son las estructuras más afectadas y por lo tanto buscar con una mejor orientación cuales son las posibles repercusiones funcionales , son aspectos de notable interés diagnóstico y de tratamiento en niños con esta entidad.

Las hipótesis que sirvieron para la realización de este trabajo fueron:

- a) variaciones que implican exceso o defecto de la heterocromatina constitutiva alteran los procesos de morfogénesis
- b) los polimorfismos cromosómicos se encuentran con una frecuencia significativamente mayor en el Síndrome de Goldenhar
- c) la antropometría permite establecer anomalías cráneo-faciales no detectadas clínicamente

El presente estudio se realizó con los siguientes objetivos:

- a) establecer clase y frecuencia de los polimorfismos cromosómicos en los pacientes con Síndrome de Goldenhar y sus familiares
- b) precisar el componente genético en esta entidad y las malformaciones asociadas en los pacientes y en sus familiares
- c) proporcionar asesoramiento genético más adecuado en esta entidad
- d) determinar por antropometría los índices faciales más afectados en estos niños.

#### MATERIAL Y METODOS

Se estudió a todos los pacientes que acudieron durante el año de 1980, al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, por presentar Síndrome de Goldenhar.

Se realizó estudio clínico y genético incluyendo estudio cromosómico a progenitores y hermanos, elaborándose en cada caso árbol genealógico. En los pacientes además se practicó estudio radiológico de columna y cráneo y antropometría facial.

El estudio cromosómico se llevó a cabo en linfocitos de sangre periférica según la técnica de Moorhead y col (15), con las modificaciones de la División de Investigación de Genética Humana del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, y se practicaron las siguientes técnicas para bandas : técnica de bandas G según el protocolo de Summer (16), y técnica para bandas C, según el método de Salamanca y Armendares (17). Las técnicas citogenéticas se describen a continuación .

#### CULTIVO DE LINFOCITOS:

- colectar con jeringa heparinizada una muestra de sangre periférica

El presente estudio se realizó con los siguientes objetivos:

- a) establecer clase y frecuencia de los polimorfismos cromosómicos en los pacientes con Síndrome de Goldenhar y sus familiares
- b) precisar el componente genético en esta entidad y las malformaciones asociadas en los pacientes y en sus familiares
- c) proporcionar asesoramiento genético más adecuado en esta entidad
- d) determinar por antropometría los índices faciales más afectados en estos niños.

#### MATERIAL Y METODOS

Se estudió a todos los pacientes que acudieron durante el año de 1980, al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, por presentar Síndrome de Goldenhar.

Se realizó estudio clínico y genético incluyendo estudio cromosómico a progenitores y hermanos, elaborándose en cada caso árbol genealógico. En los pacientes además se practicó estudio radiológico de columna y cráneo y antropometría facial.

El estudio cromosómico se llevó a cabo en linfocitos de sangre periférica según la técnica de Moorhead y col (15), con las modificaciones de la División de Investigación de Genética Humana del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, y se practicaron las siguientes técnicas para bandas : técnica de bandas G según el protocolo de Summer (16), y técnica para bandas C, según el método de Salamanca y Armendares (17). Las técnicas citogenéticas se describen a continuación .

#### CULTIVO DE LINFOCITOS:

- colectar con jeringa heparinizada una muestra de sangre periférica

de 2ml

- utilizar para cada caso tres frascos de cultivo
- colocar 10 gotas de sangre total en cada frasco de cultivo que contenga 7ml de medio de cultivo de Mc Coy 5a, 2ml de suero fetal de ternera, 4 gotas de bacto-fito-hemaglutinina M y dos gotas de antibiótico (10UI/ml de penicilina, 20 µg/ml de estreptomycin)
- incubar durante 72 horas a 37°C
- agregar al término de las 72 horas, 30µg de colchicina a cada cultivo. Incubar de 60 a 90 minutos a 37°C
- centrifugar a 1000 rpm durante 10 minutos
- desechar el sobrenadante, desintegrar el botón suavemente y agregar solución hipotónica de cloruro de potasio 0.075 M, hasta 10 ml , resuspender hasta lograr una suspensión homogénea e incubar nuevamente a 37°C durante 20 minutos
- centrifugar a 1000 rpm durante 10 minutos , eliminar el sobrenadante y desintegrar el botón
- agregar solución fijadora de Carnoy (metanol-ácido acético 3:1), hasta completar un volumen de 10 ml y resuspender hasta homogenizar
- dejar en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos , centrifugar a 1000 rpm durante 10 minutos y eliminar el sobrenadante
- repetir los dos pasos últimos , dejando reposar a temperatura ambiente primero 20 minutos, después 10 minutos en dos ocasiones
- agregar solución fijadora para efectuar las preparaciones, las que se hacen sobre portaobjetos previamente humedecidos en etanol al 70%, dejando caer la gota desde una altura suficiente para lograr una adecuada dispersión de la muestra
- secar al aire



## BANDAS CROMOSOMICAS:

### Bandas C.-

- colocar las laminillas durante 20 minutos en copas de koplín con HCL 0.2N
- lavar con agua desionizada (contenido máximo de sales dos partes por millón)
- colocar las laminillas en hidróxido de bario 0.1N a baño María a una temperatura de 37-38°C durante 8 minutos
- lavar con agua desionizada
- colocar las laminillas en un recipiente que contenga solución salina citrato (cloruro de sodio 0.3M , citrato de sodio 0.03M ) durante 2 horas, manteniendo la temperatura entre 60-65°C
- lavar con agua desionizada
- colorear con Giemsa al 2% en buffer fosfato de Sorensen ph 6.8 (fosfato ácido de sodio dibásico 0.025M + fosfato ácido de potasio monobásico 0.025M), de 2 a 10 minutos, controlando la tinción al microscopio por medio de la observación de cromocentros
- lavar y montar las preparaciones con resina sintética.

### Bandas G.-

- colocar las laminillas en un recipiente que contenga solución salina citrato, durante 1 hora, manteniendo la temperatura entre 60-65°C
- lavar con agua desionizada
- colorear y montar igual que para bandas C

Las preparaciones se observaron en un fotomicroscopio Zeiss y los polimorfismos encontrados se clasificaron de acuerdo a los criterios de Salamanca y col (18), utilizando las mediciones propor-

cionadas por la Conferencia de París (19). En cada caso se analizaron 20 metafases por dos observadores independientemente. Se tomaron microfotografías de los polimorfismos encontrados.

La clase y frecuencia de polimorfismos encontrados se compararon con la de la población infantil normal. Las diferencias se analizaron estadísticamente mediante la prueba de  $\chi^2$  cuadrada con corrección de Yates.

Los datos antropométricos se obtuvieron con instrumental Siber-Gegner (estuche completo de antropometría), de acuerdo con los criterios y normas internacionalmente aceptadas (20), expresando las medidas en milímetros. Se realizaron 16 medidas, 14 de ellas de antropometría de cara y cráneo, las que se efectuaron bilateralmente para tratar de establecer diferencias de un lado de la cara con respecto al otro. Las medidas analizadas fueron las siguientes : talla total, altura a tragión, diámetro antero-posterior máximo de la cabeza, diámetro transversal máximo de la cabeza, diámetro bicigomático, diámetro bigonial, altura morfológica de cara, altura superior de cara, altura nasal, anchura nasal, anchura bipalpebral interna, anchura bipalpebral externa, longitud oreja, anchura oreja, anchura boca, gnation-gonion.

## RESULTADOS

### ESTUDIO CLINICO:

De los 12 pacientes, 8 fueron del sexo femenino y 4 del masculino, cuyas edades estaban comprendidas desde 3 días de vida hasta 15 años de edad. Todos ellos procedentes de la Ciudad de México.

Las alteraciones encontradas en los pacientes estudiados se

cionadas por la Conferencia de París (19). En cada caso se analizaron 20 metafases por dos observadores independientemente. Se tomaron microfotografías de los polimorfismos encontrados.

La clase y frecuencia de polimorfismos encontrados se compararon con la de la población infantil normal. Las diferencias se analizaron estadísticamente mediante la prueba de  $\chi^2$  cuadrada con corrección de Yates.

Los datos antropométricos se obtuvieron con instrumental Siber-Gegner (estuche completo de antropometría), de acuerdo con los criterios y normas internacionalmente aceptadas (20), expresando las medidas en milímetros. Se realizaron 16 medidas, 14 de ellas de antropometría de cara y cráneo, las que se efectuaron bilateralmente para tratar de establecer diferencias de un lado de la cara con respecto al otro. Las medidas analizadas fueron las siguientes : talla total, altura a tragión, diámetro antero-posterior máximo de la cabeza, diámetro transversal máximo de la cabeza, diámetro bicigomático, diámetro bigonial, altura morfológica de cara, altura superior de cara, altura nasal, anchura nasal, anchura bipalpebral interna, anchura bipalpebral externa, longitud oreja, anchura oreja, anchura boca, gnation-gonion.

## RESULTADOS

### ESTUDIO CLINICO:

De los 12 pacientes, 8 fueron del sexo femenino y 4 del masculino, cuyas edades estaban comprendidas desde 3 días de vida hasta 15 años de edad. Todos ellos procedentes de la Ciudad de México.

Las alteraciones encontradas en los pacientes estudiados se

muestran en el cuadro I, en el que aparecen ordenadas según su frecuencia y en las figuras del 1 al 6.

Los hallazgos radiológicos se consignan en el cuadro II, ordenados igualmente por orden de frecuencia, y algunos se muestran en la figura 7.

En cuanto al estudio familiar de las malformaciones congénitas, dos familias mostraron datos de interés. En una de ellas, una hermana del paciente tenía cardiopatía congénita y un primo de segundo grado apéndice auricular. Como se mencionará más adelante en esta familia, el estudio citogenético demostró polimorfismo de la heterocromatina constitutiva (figura 8). En la otra familia se encontró un tío materno del paciente con hipoplasia auricular.

#### ESTUDIO CROMOSOMICO:

Once de los 12 propositi (7 mujeres y 4 varones) y sus respectivas familias fueron estudiados desde el punto de vista cromosómico. En total se realizaron 50 estudios citogenéticos, de los cuales 25 eran del sexo femenino y 25 del sexo masculino.

Polimorfismos de la heterocromatina constitutiva se encontraron en 4 familias. En todas ellas el paciente tenía polimorfismo (cuadro III). En uno de los casos el paciente era hijo adoptivo y no se pudo estudiar a la familia biológica. En otro el padre había fallecido.

El número total de polimorfismos de la heterocromatina constitutiva en la muestra estudiada fué de 9, 5 mujeres y 4 hombres. En todos los casos el polimorfismo encontrado fué único, y se localizó en los pares de los cromosomas autosómicos 1,9,16 y 17 (figura 9).

El análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre la frecuencia global de polimorfismos de la heterocromatina constitutiva de la población normal y los pacientes estudiados con Síndrome de Goldenhar ( $P > 0.08$ ). Sin embargo, para el polimorfismo 17 sat, hubo diferencia significativa ( $P < 0.001$ ). Para los polimorfismos 1qh+, 16qh+ y 9qh-, la diferencia no fué estadísticamente significativa ( $P > 0.9$ ,  $P > 0.05$ ,  $P > 0.5$ , respectivamente).

#### ESTUDIO ANTROPOMETRICO:

Los resultados más significativos se muestran en las figuras 10, 11, 12, 13, 14 y 15, donde se consideran únicamente los datos de la población femenina estudiada, (ya que solo había dos varones en la muestra estudiada) y del paciente recién nacido masculino.

La estatura total, altura a tracion y diámetro antero-posterior máximo de cabeza, no presentaron diferencias significativas con respecto a la curva observada en población general. Tampoco hubo diferencia significativa en altura morfológica de cara, altura superior de cara y altura nasal. En cuanto a la anchura nasal, anchura bipalpebral interna y externa, las diferencias comparando un lado de la cara con el contralateral son mínimas.

#### DISCUSION

En relación con el estudio clínico (cuadro I), las anomalías que se encontraron en los casos estudiados concuerdan en lo general con las publicadas en la literatura, siendo las más frecuentes: apéndices auriculares, dermoides epibulbares, coloboma y asimetría facial. Es relevante que uno de los pacientes presentara agenesia del pulgar y quiste pilonoidal, malformaciones no descritas previa-

El análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre la frecuencia global de polimorfismos de la heterocromatina constitutiva de la población normal y los pacientes estudiados con Síndrome de Goldenhar ( $P > 0.08$ ). Sin embargo, para el polimorfismo 17 sat, hubo diferencia significativa ( $P < 0.001$ ). Para los polimorfismos 1qh+, 16qh+ y 9qh-, la diferencia no fué estadísticamente significativa ( $P > 0.9$ ,  $P > 0.05$ ,  $P > 0.5$ , respectivamente).

#### ESTUDIO ANTROPOMETRICO:

Los resultados más significativos se muestran en las figuras 10, 11, 12, 13, 14 y 15, donde se consideran únicamente los datos de la población femenina estudiada, (ya que solo había dos varones en la muestra estudiada) y del paciente recién nacido masculino.

La estatura total, altura a tracion y diámetro antero-posterior máximo de cabeza, no presentaron diferencias significativas con respecto a la curva observada en población general. Tampoco hubo diferencia significativa en altura morfológica de cara, altura superior de cara y altura nasal. En cuanto a la anchura nasal, anchura bipalpebral interna y externa, las diferencias comparando un lado de la cara con el contralateral son mínimas.

#### DISCUSION

En relación con el estudio clínico (cuadro I), las anomalías que se encontraron en los casos estudiados concuerdan en lo general con las publicadas en la literatura, siendo las más frecuentes: apéndices auriculares, dermoides epibulbares, coloboma y asimetría facial. Es relevante que uno de los pacientes presentara agenesia del pulgar y quiste pilonoidal, malformaciones no descritas previa-

mente, asociadas a Síndrome de Goldenhar; cabe aclarar que este paciente no tenía cardiopatía congénita, por lo que podemos excluir Síndrome de Holt-Oram. Nuestros hallazgos derivados del estudio clínico corroboran la expresividad variable del síndrome, y como se verá más adelante, la antropometría contribuye a acentuar esta expresividad al permitir la detección de alteraciones que pasan desapercibidas al examen clínico.

Los hallazgos radiológicos (cuadro II), permitieron establecer la ausencia de huesos de la nariz en uno de los pacientes, anomalía no descrita con anterioridad. En relación a la edad ósea retardada encontrada en otro de los pacientes, debe señalarse que ésta puede deberse entre otros factores a la presencia de Tetralogía de Fallot en este paciente.

En base a los hallazgos encontrados en este estudio y a lo que se conocía previamente, encontramos que las anomalías oculares son de las más frecuentes manifestaciones de esta entidad, las que ponen en contacto al paciente con el médico, y las que éste debe de conocer para brindar atención oportuna y eficaz, ya que las repercusiones funcionales y estéticas, tienen trascendencia en el futuro del niño.

En cuanto al estudio cromosómico debe mencionarse que el DNA satélite o repetitivo que forma la heterocromatina constitutiva, se localiza en las constricciones secundarias de los cromosomas 1,9,16, en los brazos cortos y satélites de los cromosomas acrocéntricos, porción distal del brazo largo del cromosoma "y" y en las regiones centroméricas de todos los cromosomas (23,24).

La técnica de bandas C señala en forma inequívoca la localiza-

ción cromosómica de esta clase de DNA, razón por la cual fué utilizada en el presente estudio. Con la técnica de bandas G se localizan sólo algunas áreas de la heterocromatina constitutiva, pero se logra la identificación de cada uno de los pares del cariotipo.

Salamanca y col (18), en un estudio efectuado en 1000 recién nacidos consecutivos en la ciudad de México, encontraron que el 28.9% presentaban polimorfismos de la heterocromatina constitutiva, siendo los más frecuentes: 1qh-, 1qh+, 9qh+ y Yq+. En este trabajo además se estableció que los polimorfismos 9qh-, 16qh-, 16qh+ y 17 sat, se encuentran con muy baja frecuencia en la población estudiada. En el Síndrome de Goldenhar es notable que el polimorfismo 17 sat se encuentra con una frecuencia significativamente mayor que en la población general.

Llama la atención que en un paciente en donde se encontró polimorfismo de la heterocromatina constitutiva, una hermana que también tenía polimorfismo, presenta cardiopatía congénita, además hay otro miembro de la familia con apéndice auricular, lamentablemente no se contó con el estudio citogenético del padre (había fallecido), pero por los resultados de esta familia y de las otras dos en que se encontró polimorfismo en alguno de los progenitores y en los pacientes, cabe suponer que una alteración en el equilibrio normal eucromatina-heterocromatina pueda resultar en una malformación congénita.

La muestra estudiada deberá de ampliarse con respecto al estudio citogenético para tener mayor posibilidad de análisis en relación a la presencia de polimorfismos con el Síndrome de Goldenhar.



En el caso del 17 sat se realizarán estudios cromosómicos complementarios utilizando otros procedimientos de bandas como NOR, para precisar la participación de esta característica en el proceso de organización nucleolar.

Por los resultados en el estudio cromosómico y por los antecedentes familiares, los hallazgos del estudio destacan el componente multifactorial de esta entidad y la utilidad de buscar marcadores que permitan proporcionar un asesoramiento genético más adecuado.

Desde el punto de vista génico llama la atención la ausencia de antecedentes de consanguinidad en la muestra estudiada, ya que se sabe que éste es un factor que favorece la aparición de trastornos autosómico recesivos y de componente poligénico o multifactorial.

Referente al estudio antropométrico hay que aclarar que los resultados presentados en las gráficas corresponden a la población femenina, por incluir la muestra solamente 2 varones y no ser válido incluir sus hallazgos dentro del grupo de las mujeres; se incluyó al paciente recién nacido masculino por considerar que a esta edad las diferencias antropométricas entre uno y otro sexo son mínimas. En relación a anchura de oreja se presentan solo 8 casos y no 9 como en el resto de las figuras, porque uno de los pacientes presentó agenesia de pabellón auricular. En el caso de anchura de boca también son 8 casos cuando se divide en derecha e izquierda, porque no se pudo determinar el punto medio por la gran asimetría que presentaba.

No existe un estudio antropométrico en la población general

que permite comparar válidamente la mayor parte de los datos cráneo-faciales de la muestra, por lo que el análisis se hizo comparando las medidas de un lado y otro de la cara para establecer las dismorfologías existentes. Llama la atención que las medidas más afectadas son las de anchura (diámetro transverso máximo de cabeza, diámetro bicigomático, anchura oreja, anchura boca, gnation-gonion), con mayor afectación del lado izquierdo de la cara y en la mitad inferior de esta región.

Las diferencias son significativas comparadas con Faulhaber (25), y más aún con el estudio de Ramos Galván (25), por lo que las gráficas comparan nuestros hallazgos con los del primer autor citado.

De los 7 pacientes que se reportan con asimetría facial clínicamente, 4 eran mujeres; en los resultados antropométricos encontramos que las otras 4 también tenían asimetría, por lo que se puede decir que los pacientes con Síndrome de Goldenhar tienen anomalías cráneo-faciales no detectadas clínicamente y sí demostrables por antropometría.

#### CONCLUSIONES

- 1) El Síndrome de Goldenhar es más frecuente en mujeres que en varones (2:1). Tiene múltiples malformaciones asociadas, en este trabajo se reportan ausencia de pulgar, quiste pilonoidal y ausencia de huesos de la nariz, que previamente no habían sido descritos.
- 2) Existe una posible asociación entre el Síndrome de Goldenhar y el polimorfismo cromosómico 17 sat.

que permite comparar válidamente la mayor parte de los datos cráneo-faciales de la muestra, por lo que el análisis se hizo comparando las medidas de un lado y otro de la cara para establecer las dismorfologías existentes. Llama la atención que las medidas más afectadas son las de anchura (diámetro transverso máximo de cabeza, diámetro bicigomático, anchura oreja, anchura boca, gnation-gonion), con mayor afectación del lado izquierdo de la cara y en la mitad inferior de esta región.

Las diferencias son significativas comparadas con Faulhaber (25), y más aún con el estudio de Ramos Galván (25), por lo que las gráficas comparan nuestros hallazgos con los del primer autor citado.

De los 7 pacientes que se reportan con asimetría facial clínicamente, 4 eran mujeres; en los resultados antropométricos encontramos que las otras 4 también tenían asimetría, por lo que se puede decir que los pacientes con Síndrome de Goldenhar tienen anomalías cráneo-faciales no detectadas clínicamente y sí demostrables por antropometría.

#### CONCLUSIONES

- 1) El Síndrome de Goldenhar es más frecuente en mujeres que en varones (2:1). Tiene múltiples malformaciones asociadas, en este trabajo se reportan ausencia de pulgar, quiste pilonoidal y ausencia de huesos de la nariz, que previamente no habían sido descritos .
- 2) Existe una posible asociación entre el Síndrome de Goldenhar y el polimorfismo cromosómico 17 sat.

- 3) Existe componente poligénico o multifactorial en esta entidad .
- 4) El asesoramiento genético debe complementarse con el estudio de marcadores .
- 5) La antropometría permite detectar anomalías cráneo-faciales en estos niños, que pasan desapercibidas clínicamente

CUADRO I  
ALTERACIONES CLINICAS MAS FRECUENTES EN NIÑOS CON  
SINDROME DE GOLDENHAR

	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
apéndices auriculares	11	91
coloboma *	7	58
asimetría facial	7	58
dermoides epibulbares	5	41
lipodermoides	4	33
retrazo psicomotor	2	16
fístula preauricular	2	16
microtia	2	16
parálisis facial	2	16
cardiopatía congénita **	2	16
macrostomia	2	16
agenesia pabellónauricular	1	8
hipoplasia pabellón auricular	1	8
hipoacusia	1	8
anoftalmia	1	8
catarata congénita	1	8
paladar alto y ojival	1	8
ausencia de pulgar	1	8
quiste pilonoidal	1	8
atresia de esófago	1	8
microcefalia	1	8

\* parpádo 5, iris 1, coroides 1.

\*\* CIV, tetralogía de Fallot

CUADRO II

HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN NIÑOS CON SINDROME  
DE GOLDENHAR

RX	NUMERO CASOS	PORCENTAJE
asimetría mandibular	7	58
hemivértabras	3	25
sinostosis vértebras y apófisis	3	25
escoliosis	2	16
ausencia huesos nariz	1	8
edad ósea retardada	1	8

CUADRO III

FAMILIAS CON POLIMORFISMO DE LA  
HETEROCROMATINA CONSTITUTIVA

PACIENTE	PADRE	MADRE	HERMANO	HERMANA
46xx 9qh- *				
46xx 16qh+ **		46xx 16qh-		46xx 16qh-
46xx 1qh+	46xy 1qh+			
46xy 17 sat	46xy 17 sat		46xy 17 sat	

\* hija adoptiva

\*\* padre fallecido

q = brazo largo

h = heterocromatina de la constricción secundaria

+ = aumento de la heterocromatina constitutiva

- = disminución de la heterocromatina constitutiva

sat = satélite



Figura 1.- detalle de conjuntiva.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



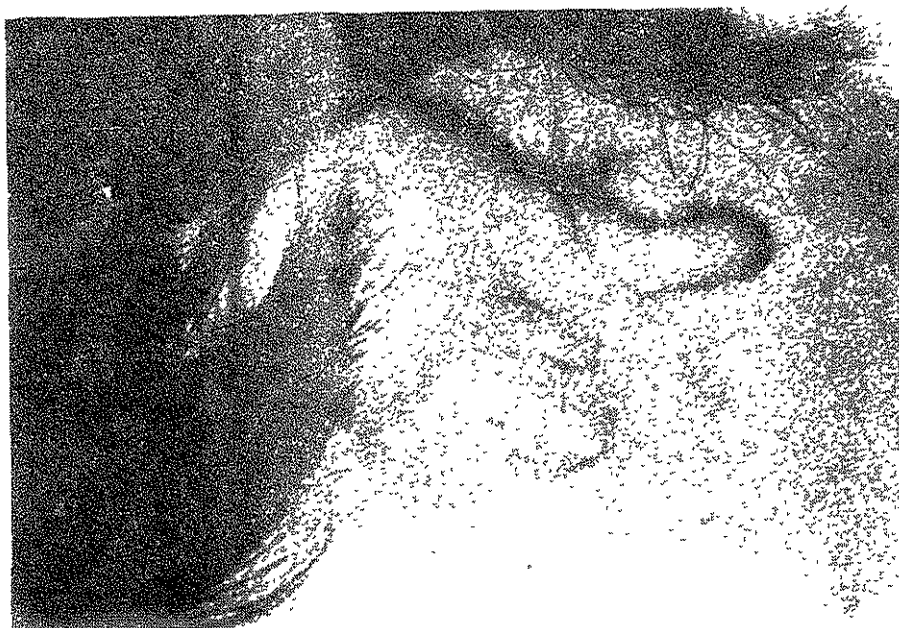


Figura 3.- hipoplasia pa ellón articular

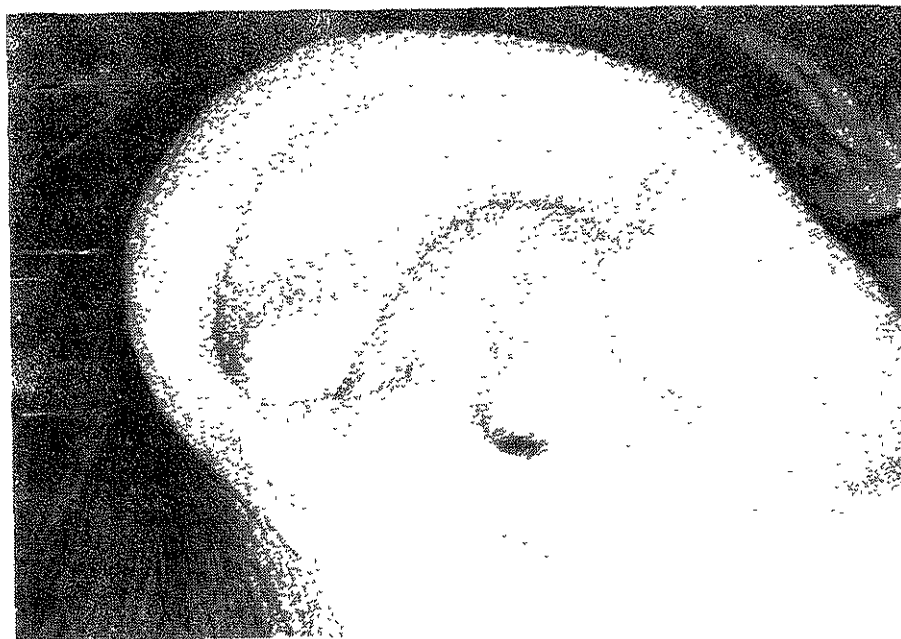


Figura 2.- ascéndice auricular

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

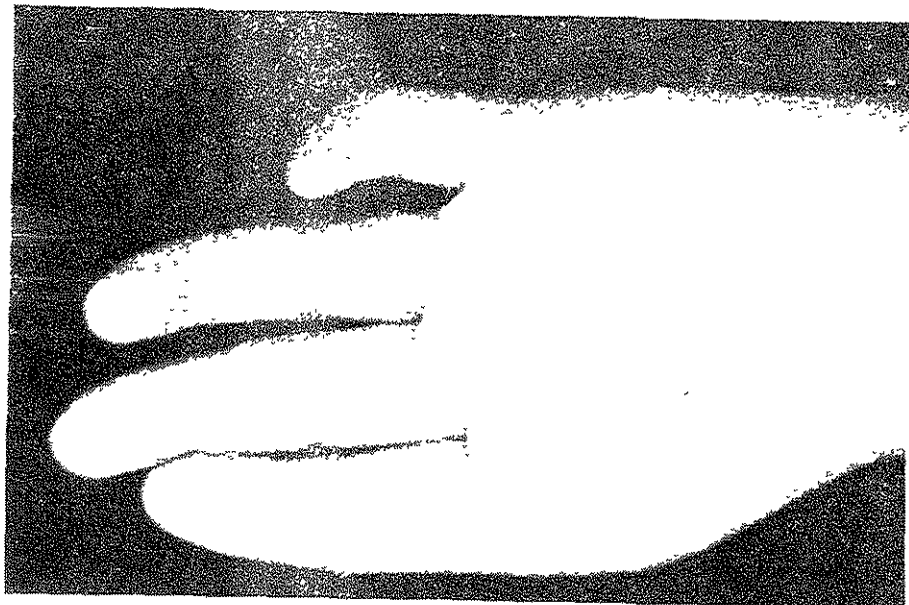


Figura 5.-ausencia de pulgar

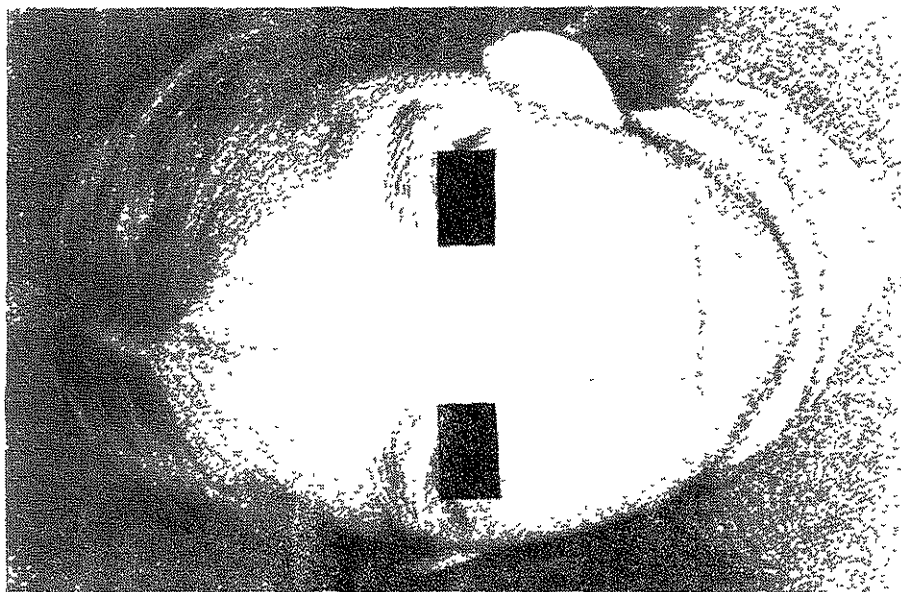


Figura 6.-ausencia facial

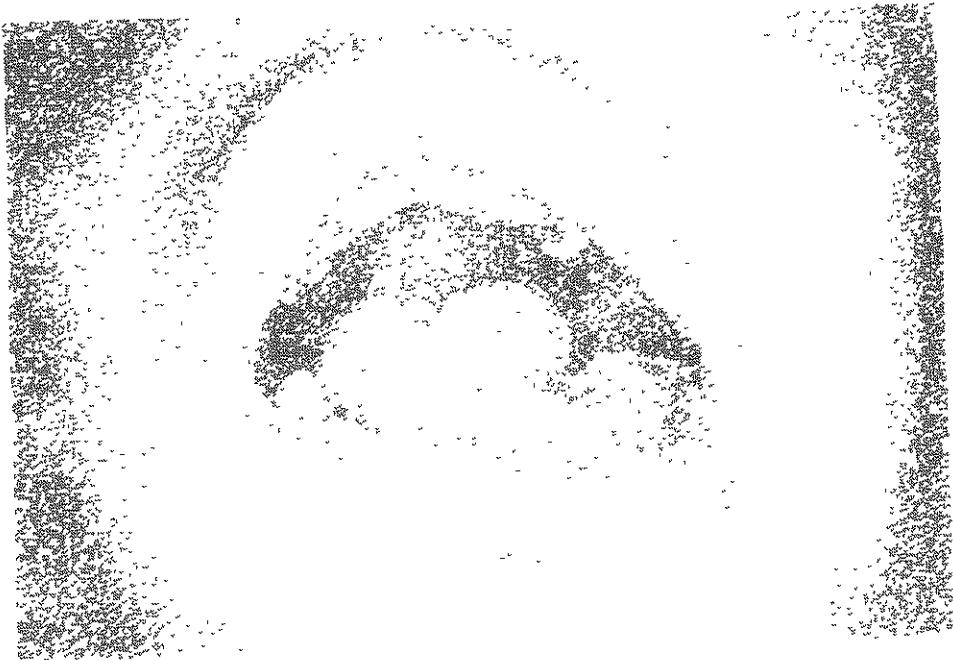


Figura 6.-paledar alto y ojival.



Figura 7.- asimetría facial;  
hemivértabras, escoliosis y  
fusión de vértebras espinales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Fig. 8

ARBOL GENEALOGICO DE UN PACIENTE CON SINDROME DE GOLDENHAR.

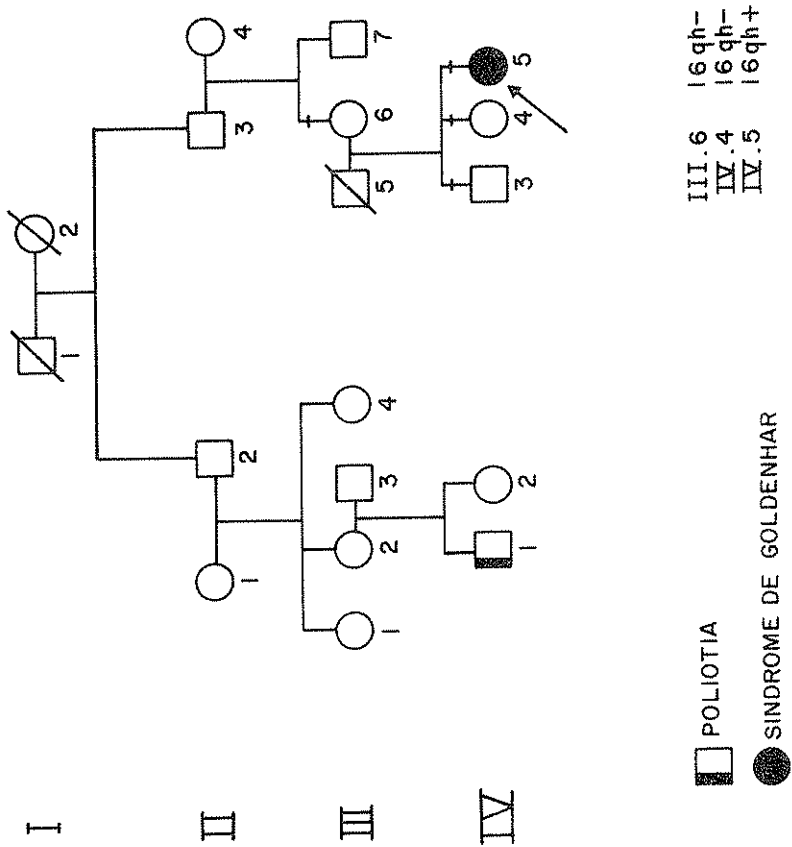




Figura 9.- Polimorfismo  $1CqH$ .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 10  
ESTATURA TOTAL

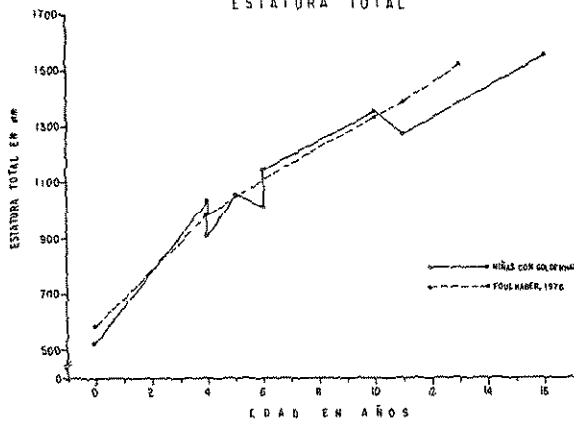


FIGURA 11  
DIAMETRO TRANSVERSO DE LA CABEZA

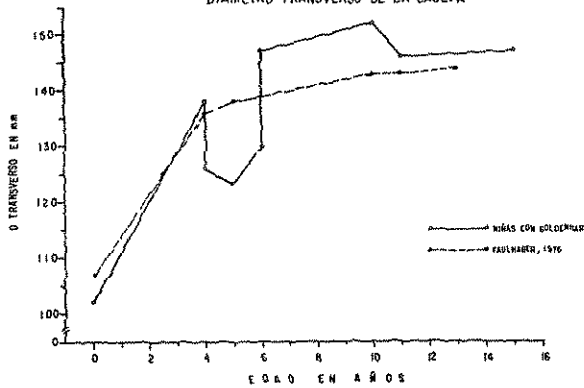
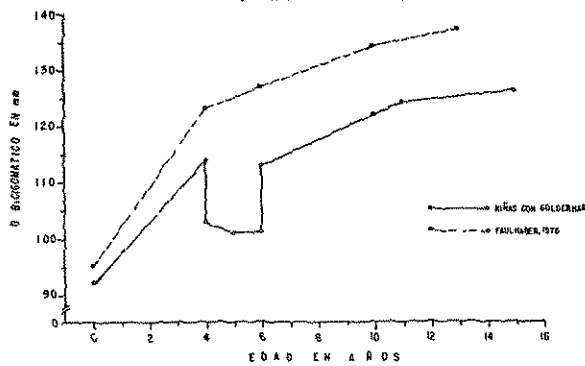
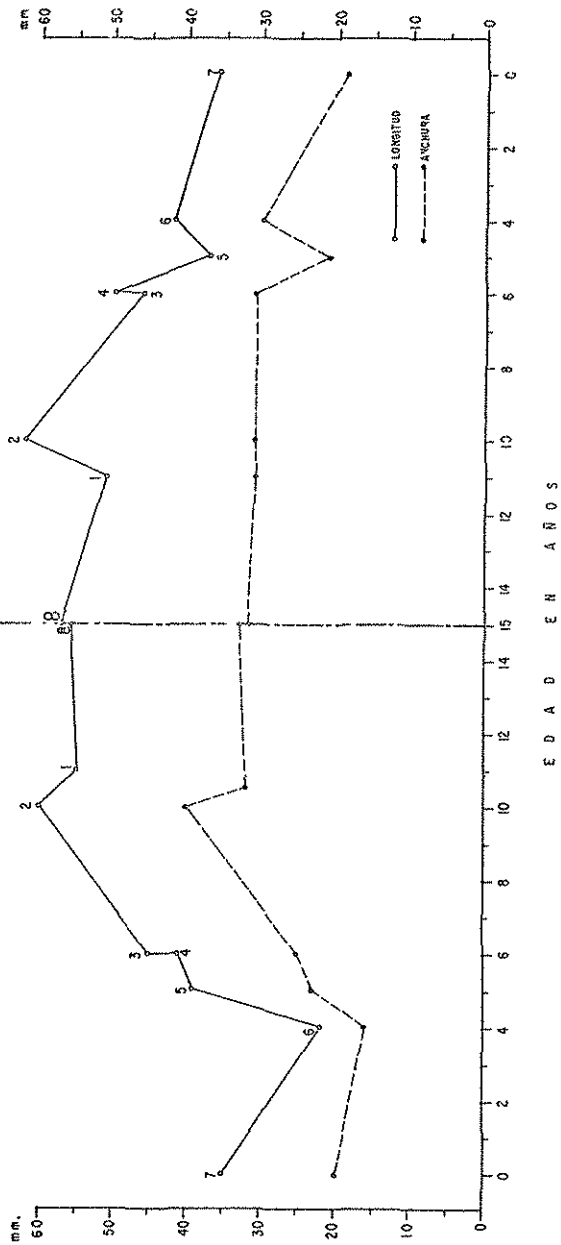


FIGURA 12  
DIAMETRO BICIGOMATICO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 13  
 LONGITUD Y ANCHURA DE OREJA  
 DERECHA  
 IZQUIERDO



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



FIGURA 14

LONGITUD DE BOCA

IZQUIERDA

DERECHA

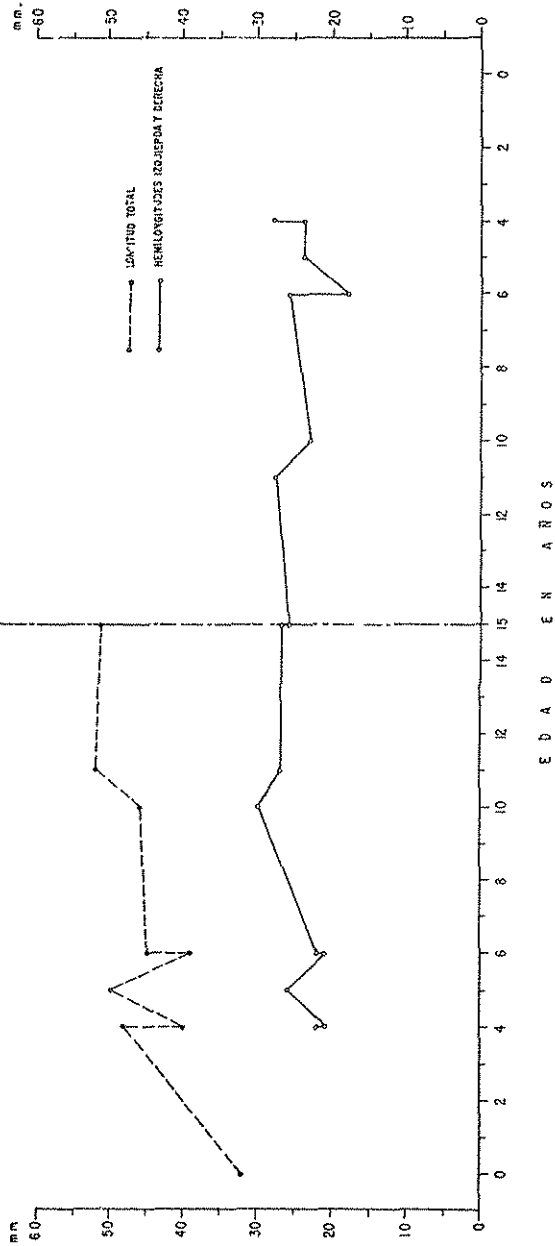
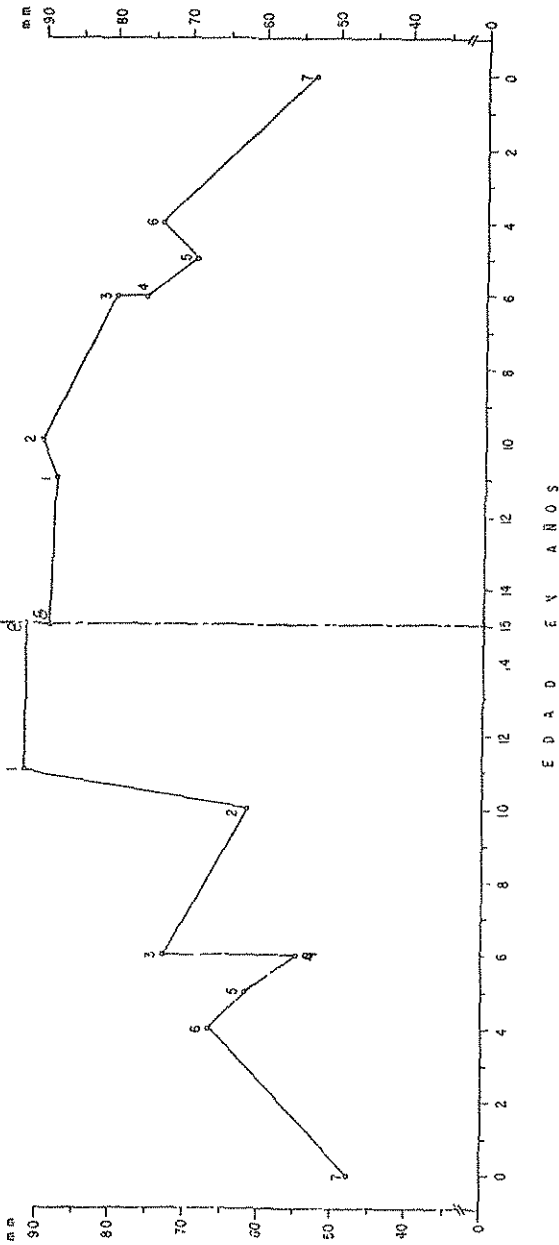


FIGURA 15

GNATION — GONION

DERECHA

IZQUIERDA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

El Síndrome de Goldenhar consiste en la tríada característica de apéndices auriculares, dermoides epibulbares y fistulas pretragales, y otras múltiples malformaciones asociadas. Hasta la fecha no se ha efectuado estudio citogenético por técnica de bandas, ni estudio antropométrico. Los objetivos de este estudio fueron: establecer clase y frecuencia de polimorfismos cromosómicos en los pacientes con Síndrome de Goldenhar y sus familiares, determinar las malformaciones asociadas en los pacientes y sus familiares, proporcionar asesoramiento genético más adecuado y determinar por antropometría los índices faciales más afectados en estos niños. Se estudiaron 12 pacientes (8 mujeres y 4 hombres), con edades comprendidas entre 3 días de vida, hasta 15 años de edad, que acudieron al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. Se practicó estudio clínico, radiológico, genético, cromosómico por técnica de bandas C y G, y antropométrico en los pacientes; en los familiares se realizó estudio clínico, genético y cromosómico por las mismas técnicas. Los hallazgos clínicos y radiológicos más frecuentes fueron: apéndices auriculares, dermoides epibulbares, coloboma, asimetría facial, hemivértebras, sinostosis de vértebras y apófisis y escoliosis. Se encontró en un caso ausencia de pulgar y quiste pilonoidal y en otro ausencia de huesos de la nariz que no habían sido descritos previamente en la literatura. Se encontró antecedente de malformaciones asociadas con el síndrome, en dos familias, parientes de 2o grado que presentaban: apéndice auricular, e hipoplasia de pabellón auricular. El estudio citogenético mostró asociación significativamente estadística del polimorfismo 17 sat y el Síndrome de Goldenhar.

El estudio antropométrico mostró diferencias en los siguientes índices: diámetro transverso máximo de la cabeza, diámetro bicigomático, anchura y longitud de oreja, anchura boca y gnation-gnion . Se concluye que el síndrome es más frecuente en mujeres que en hombres, que existe componente genético multifactorial, que debe complementarse el asesoramiento genético con estudio de marcadores, y que la antropometría permite establecer alteraciones que clínicamente pasan desapercibidas.

ESTA TESIS NO FORMA PARTE  
DE LA BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Goldenhar, M.: Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille en particulier le syndrome dermoïde épibulbaire appendices auriculaires-fistula auris congenita et ses relations avec la dysostose mandibulo-faciale. J. Genet.Hum. 1:243, 1952.
- 2.- González, R.M.; Eguiarte, O.M.; Costa, M.M.; González, R.E. y García, D.C.: Síndrome de Goldenhar. Bol. Med. Hosp. Infant. XXXIII(6): 1423, 1976.
- 3.- Sen, D.K.; Mohan, H.F. y Gupta, D.K.: The syndrome of Goldenhar. Acta Opthal.(Kbh) 47: 1044, 1969.
- 4.- Krause, V.: The syndrome of Goldenhar affecting two siblings. Acta Opthal.(Kbh) 48: 494, 1970.
- 5.- Ebbesen, F. y Sorensen, E.: Goldenhar's syndrome. Acta Paediatr. Scand. 62:79, 1973.
- 6.- Mohandessan, M.N. y Romano, P.E.: Neuroparalytic keratitis in Goldenhar-Gorlin syndrome. Am. J. Ophthalmol. 85:111, 1978.
- 7.- Friedman, S. y Saraclar, M.: The high frequency of congenital hear disease in oculo-auriculo-vertebral dysplasia. J. Pediatr. 85: 873, 1974.
- 8.- Orzalesi, N.; Lastia, S. y Tulli, P.: Associated malformations of the eye and the ear. Ophthalmologica 177: 237, 1978.
- 9.- Singh, H.B. y Gaudi, S.C.: Goldenhar syndrome. J. Laryngol. Otol. 91: 1101, 1977.
- 10.- Ferngold, M. y Baum, J.: Goldenhar's syndrome. Am. J. Dis. Chil. 132: 136, 1978.

- 11.- Corneo,G.; Ginelli,E. y Polli, E.: Repeated sequences in human DNA. *J. Molec. Biol.* 48: 319, 1970.
- 12.- Britten,R.J. y Kohne, D.E.: Repeated sequences in DNA.*Science* 161: 529, 1968.
- 13.- Gardner,R.J.; McGeanor,H.R.; Parslow,M.I. y Veale, A.M.: Are Iq+ chromosomes harmless? . *Clin. Genet.* 6: 383, 1974.
- 14.- Salamanca,G.F.; Salazar,M.M. y Amezcua,M.E.: Chromosome one polymorphism in a girl with the Chediak-Higashi syndrome. *Acta. Cytol.* 22: 402, 1978
- 15.- Moorhead,P.S.; Nowel,P.C.; Mellman,W.J.; Battips,D.M. y Hugerford, D.A.: Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 20: 613, 1960.
- 16.- Summer,A.; Evans, H. y Buckland,R.: A new technique for distinguishing between human chromosome. *Nature. New. Biol.* 232:31, 1971.
- 17.- Salamanca,G.F. y Armendares,S.S.: C bands in human metaphase chromosomes treated by barium hydroxide. *Ann. Genet.* 17: 135, 1974.
- 18.- Salamanca, F.; Palma,V.; Buentello,L. y Armendares,S.: Polimorfims of constitutive heterocromatin in 1000 consecutive newborns in Mexico city. XIV Internacional congress of genetic. Moscu, URSS. Contribution paper sessions, PartI, p 339, 1978.
- 19.- Paris Conference. Standarization in human cytogenetics . *Birth Defects : Original article series VIII*, 7 : 46 ,1971.
- 20.- Vallois,H.V.: Anthropometric techniques. *Current Anthropology* 6:127, 1965.
- 21.- Gorlin,J.R. y cols.:Oculoauriculovertebral dysplasia.In *Syndromes of the head and neck* . 2a edición, p 546, 1976.

- 22.- Baum, J.L. y Feingold, M.: Ocular aspects of Goldenhar's syndrome. Am. J. Ophthalmol. 75: 250, 1973.
- 23.- Arrighi, F.E. y Hsu, T.C.: Localization of heterochromatin in human chromosomes. Cytogenetics 10:81, 1971
- 24.- Saunders, G.F.; Hsu, T.C.; Getz, M.J.; Simes, E.L. y Arrighi, F.E.: Locations of human satellite DNA in human chromosomes. Nature. New. Biol. 236: 244, 1972.
- 25.- Faulhaber, J.: Investigación longitudinal del crecimiento. Colección Científica No 26. SEP-INAH, México . 1976.