

ESPECTRO ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL E MALFORMAÇÕES CARDÍACAS

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA¹, LISIANE DALL'AGNOL², PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN^{3*}, VERA LÚCIA BERENSTEIN PEREIRA⁴, CARLA GRAZIADIO⁵, GIORGIO ADRIANO PASKULIN³

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre –UFCSA, Porto Alegre, RS

RESUMO

OBJETIVO. Verificar a frequência e tipos de cardiopatias congênitas em uma amostra de pacientes portadores de espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV), tentando correlacionar a presença desta malformação com suas demais características clínicas e evolução.

MÉTODOS. A amostra foi composta por 33 indivíduos, todos atendidos em um mesmo centro, no período de janeiro de 1975 a dezembro de 2007. Vinte e dois deles eram do sexo masculino e 11 do feminino e suas idades variaram de 1 dia a 17 anos. Todos apresentavam avaliação cariotípica normal por bandas GTG. Realizou-se uma coleta de dados referentes à sua história clínica, exame físico e resultado de avaliações complementares.

RESULTADOS. Anormalidades cardíacas foram observadas em 13 pacientes (39,4%). Dessas, cinco (38,5%) eram do tipo conotruncal, sendo o principal defeito a tetralogia de Fallot (n=2). Malformações não usuais identificadas incluíram o cor triatriatum e a dupla via de entrada de ventrículo esquerdo. Diferenças significativas entre as características clínicas do grupo com e sem cardiopatia foram verificadas somente em relação à idade na primeira avaliação, que foi mais baixa naqueles com malformações cardíacas. Cinco indivíduos foram a óbito, quatro deles portadores desses defeitos.

CONCLUSÃO. Malformações cardíacas, em especial dos tipos conotruncal e septal, são frequentes entre pacientes com EOAV. A frequência encontrada em nosso estudo foi estatisticamente similar à da maior parte dos trabalhos descritos na literatura, que oscila de 18% a 58%. As cardiopatias congênitas também representam a principal causa de óbito desses indivíduos. Portanto, uma avaliação cardiológica, especialmente precoce, deveria ser sempre realizada nesses pacientes.

UNITERMOS: Síndrome de Goldenhar. Assimetria facial. Cardiopatias congênitas.

*Correspondência:

Genética Clínica UFCSA
Rua Sarmento Leite, 245 -
sala 403 - Centro
Porto Alegre - RS
CEP: 90050-170
Tel: (51) 3303-8771 -
Fax: (51) 3303-8810

INTRODUÇÃO

O espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV), também conhecido como síndrome de Goldenhar e microsomia hemifacial (OMIM 164210)¹, é uma condição etiologicamente heterogênea e fenotipicamente bastante variável. A maioria dos seus casos ocorre de forma esporádica; entretanto, casos familiares, sugerindo um padrão de herança tanto autossômico dominante como recessivo, também têm sido descritos²⁻⁴. O EOAV apresenta uma prevalência estimada que oscila de 1 para 5.600 a 45.000 nascidos vivos e é considerado o resultado de um defeito da blastogênese que envolve, especialmente, as estruturas originárias dos primeiros arcos branquiais²⁻⁷. Desta forma, seus achados principais consistem de anomalias, geralmente assimétricas,

envolvendo orelhas (em especial, microtia e apêndices pré-auriculares), face (microsomia hemifacial), olhos (dermóide epibulbar) e coluna (alterações vertebrais como vértebras fusionadas ou hemivértebras). Contudo, seu espectro fenotípico é muito amplo, sendo que o envolvimento de outros órgãos e sistemas é frequente^{4,8-10}. Malformações cardíacas, por sua vez, são comuns em indivíduos com EOAV. Entretanto, sua frequência tem se mostrado bastante variável, oscilando entre 5% e 58%⁴⁻¹⁴.

Assim, frente à importância da caracterização clínica desses pacientes, e à escassez de estudos relacionados em nosso meio¹⁵⁻¹⁷, nosso objetivo foi verificar a frequência e os tipos de cardiopatias congênitas em uma amostra de pacientes portadores de EOAV, correlacionando a presença desta malformação com suas demais características clínicas e evolução.

1. Geneticista Clínico e Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre -UFCSA e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre –CHSCPA, Porto Alegre, RS
2. Aluna de Graduação do Curso de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSA, Porto Alegre, RS
3. Professores Doutores - Geneticista Clínico da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSA e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – CHSCPA; Professores da Disciplina de Genética Clínica e do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências Médicas da Saúde de Porto Alegre, UFCSA, Porto Alegre, RS
4. Graduação em Farmácia - Citogeneticista do Laboratório de Citogenética da Universidade Federal de Ciências Médicas da Saúde de Porto Alegre UFCSA, Porto Alegre, RS
5. Professora com mestrado - Geneticista Clínica da UFCSA e CHSCPA, Professora da Disciplina de Genética Clínica da UFCSA

MÉTODOS

A amostra foi composta por indivíduos atendidos pelo Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, diagnosticados com EOAV no período de janeiro de 1975 a dezembro de 2007. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Foram incluídos no trabalho somente pacientes submetidos à avaliação cromossômica através do exame de cariótipo por bandas GTG e que apresentavam anormalidades fenotípicas em pelo menos duas das seguintes regiões: 1) oro-crânio-facial, 2) ocular, 3) auricular e 4) vertebral. Essa abordagem foi concordante com a adotada por Strömmland et al. (2007)⁴. Indivíduos portadores de alterações cromossômicas ou com prontuários médicos incompletos foram excluídos do trabalho.

Realizou-se uma análise retrospectiva com coleta de dados relacionados ao sexo, idade, motivo do seu encaminhamento, bem como de sua história clínica, exame físico e resultado de avaliações complementares. Para avaliação das suas medidas antropométricas, utilizou-se de curvas de crescimento padrão¹⁸, sendo considerados valores anormais aqueles que se encontravam dois desvios-padrões acima ou abaixo da média para a idade (com a devida correção para o comprimento/altura dos mesmos). Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor foi considerado quando o paciente apresentava descrição de ter iniciado a caminhar sem apoio somente após os 18 meses de idade⁹. O lado de acometimento apresentado pela síndrome (direito, esquerdo ou bilateral) foi determinado de acordo com a localização da microtia e da microsomia facial, de forma similar ao método adotado por Rollnick et al. (1987)⁹.

Assim, durante esse período, 42 pacientes preencheram os critérios clínicos de inclusão. Contudo, seis deles foram excluídos por não terem a avaliação cariotípica realizada. Dos 36 restantes, um não possuía prontuário completo e dois eram portadores de anormalidades cromossômicas. Desta forma, a amostra final foi constituída de 33 pacientes. Vinte e dois eram do sexo masculino e onze do feminino, sendo que suas idades na primeira avaliação variaram de um dia de vida a 17 anos (69,7% deles apresentavam menos de um ano). A maior parte veio encaminhada pela pediatria (n=21); dos demais, quatro vieram pela cirurgia plástica, dois pela cirurgia pediátrica, dois pela cardiologia e quatro por outras especialidades. Quanto às características clínicas apresentadas pelos pacientes, dois possuíam alterações fenotípicas envolvendo as quatro regiões pertencentes aos critérios de inclusão do estudo, 14 três regiões e dezessete duas.

Para análise estatística dos dados, utilizou-se o programa PEPI, mais especificamente o teste exato de Fisher para comparação das frequências encontradas entre os subgrupos com e sem cardiopatia de nossa amostra e para comparação com outros estudos descritos na literatura. Consideraram-se como significantes os valores com $P < 0,05$.

RESULTADOS

Todos os 33 pacientes incluídos no estudo foram submetidos à avaliação cardíaca através de exame clínico e testes complementares, como radiografia de tórax e eletrocardiograma. Em 23, essa foi complementada através da ecocardiografia. Anormalidades cardíacas foram observadas em 13 pacientes (39,4%). Os

defeitos apresentados por eles se encontram expostos na Tabela 1. Defeitos conotruncais estavam presentes em cinco pacientes (38,5%), sendo o principal deles a tetralogia de Fallot (n=2). Um dos pacientes sem cardiopatia apresentava descrição de um sopro inocente. Dos 13 indivíduos com cardiopatia congênita, quatro foram a óbito dentro dos dois primeiros anos de vida, enquanto no grupo sem cardiopatia, apenas um paciente apresentava descrição semelhante (ver Tabela 1).

As demais características clínicas observadas nos 33 pacientes do total da amostra encontram-se expostas na Tabela 2. Diferença significativa entre o grupo com e sem cardiopatia foi verificada somente em relação à idade na primeira avaliação, que foi mais baixa entre os portadores de malformações cardíacas.

DISCUSSÃO

Defeitos cardíacos congênitos são frequentemente observados entre indivíduos com EOAV. A prevalência de cardiopatias congênitas verificada em nosso estudo (39%) foi estatisticamente similar à de alguns relatos (variação de 18% a 58%)^{4-7,10-14}, e diferente de outros com valores entre 5% e 15%^{8,9} (ver Tabela 3). Essa variabilidade se deve, muito provavelmente, aos

Tabela 1 - Tipo e frequência das cardiopatias congênitas observadas nos pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV)

Achado cardiológico	N	Cirurgia cardíaca	Óbito
Normal	20	NA	1
Anormal	13	3	4
Defeitos conotruncais / de via de saída	5	2	2
Tetralogia de Fallot (TOF)	(2)	-	-
Comunicação interventricular com atresia pulmonar (CIV + AP)	(1)	(1)	(1)
Transposição das grandes artérias (TGA)	(1)	-	-
Dupla via de entrada de ventrículo esquerdo (DVEVE)	(1)	(1)	(1)
Defeitos septais	3	-	-
Comunicação interatrial (CIA) ostium secundum (OS)	(2)	-	-
Comunicação interventricular (CIV)	(1)	-	-
Outros	5	1	2
Persistência de canal arterial (PCA)	(2)	-	-
Defeito de septo atrioventricular (DSAV)	(1)	(1)	(1)
Estenose da artéria pulmonar	(1)	-	-
Cor triatriatum	(1)	-	(1)
TOTAL	33	3	5

NA: não se aplica.

Tabela 2 - Achados clínicos apresentados pelos pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV), divididos de acordo com a presença ou não de cardiopatia congênita

Achados clínicos	Cardiopatia congênita		Total
	Sim N= 13	Não N=20	
Sexo	M10 / F 3	M12 / F 8	M22 / F11
Idade na primeira avaliação	1d - 5a	1d - 17a	1d - 17a
< 6 meses +	11	8	19
Lado acometido			
Direito	7	8	15
Esquerdo	6	9	15
Bilateral	-	4	4
Baixa estatura	7	6	13
Anormalidades craniofaciais			
Microcefalia	-	2	2
Assimetria facial	7	13	20
Atresia / estenose de coanas	2	-	2
Fenda labiopalatina	6	6	12
Microretrognatia	4	9	13
Hipoplasia de língua	1	1	2
Macrostomia	2	5	7
Anomalias oftalmológicas			
Coloboma de pálpebra superior	2	-	2
Microftalmia / anoftalmia	2	1	3
Dermóide epibulbar	3	3	6
Dacriostenose	-	1	1
Nistagmo	1	-	1
Anomalias de orelhas			
Fosseta pré-auricular	2	1	3
Apêndices pré-auriculares	6	14	20
Agnesia / estenose de conduto auditivo	3	6	9
Microtia	12	15	27
Anormalidades esofágicas / pulmonares			
Atresia de esôfago	2	2	4
Fístula traqueoesofágica	2	1	3
Laringotraqueomalácia	2	-	2
Cisto broncogênico	1	-	1
Alterações esqueléticas			
Anormalidades radiais de MMSS	2	1	3
Anormalidades vertebrais	6	7	13
Alterações de costelas	4	3	7
Defeitos de redução de MMII	-	2	2
Pé torto congênito	2	2	4
Anomalias abdominais			
Estenose hipertrófica de piloro	1	-	1
Baço acessório	1	-	1
Anomalias renais	2	2	4
Hérnia umbilical / inguinal	4	1	5
Alterações anogenitais			
Anormalidades genitais	-	3	3
Imperfuração anal	1	-	1
Anormalidades neurológicas			
RDNPM *	7 / 12	13 / 18	20 / 30
Hipotonia	5	3	8
Anormalidades do SNC	4	5	9

M: masculino; F: feminino; d: dias; a: anos; MMII: membros inferiores; RDNPM: retardo de desenvolvimento neuropsicomotor; SNC: sistema nervoso central; + Achado clínico com diferença estatisticamente significante entre os grupos com e sem cardiopatia congênita de acordo com o teste exato de Fisher;

* Achado avaliado em função da idade.

Tabela 3 - Comparação da frequência de cardiopatias congênicas observada em nossa amostra de pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) com a dos trabalhos descritos na literatura.

Estudos	Total	Normal	Cardiopatias congênicas	Alterado %	P
Greenwood e cols., 1974	13	6	7	58	0,5115
Engiz e cols., 2007	28	17	11	39	1,0000
Presente trabalho	33	20	13	39	-
Strömmland et al. 2007	18	12	6	33	0,7670
Morrison et al. 1992	25	17	8	32	0,5939
Digilio et al. 2008	87	59	28	32	0,5200
Kumar et al. 1993	32	26	6	19	0,1016
Touliatou et al. 2006	17	15	3	18	0,1223
Tasse et al. 2005 *	53	45	8	15	<i>0,0189</i>
Rollnick et al. 1987 *	294	280	14	5	<i>0,0000</i>
Total	601	497	104	17	-

ℙ: valor de P conforme o teste exato de Fisher (estudos com resultado do P em *itálico* e grafados com * mostraram uma frequência significativamente menor em relação ao nosso trabalho).

diferentes critérios de inclusão adotados e aos variados tamanhos amostrais dos estudos⁶. Por exemplo, Rollnick et al. (1987)⁸, apesar do seu grande tamanho amostral (n = 294), incluiu entre seus pacientes com EOAV muitos indivíduos apresentando somente microtia e poucos com anormalidades mais severas, como apontado por Kumar et al. (1993)⁶, o que talvez justifique a baixa frequência de cardiopatias congênicas encontrada (5%). Por outro lado, Greenwood et al. (1974)¹² atribuíram o alto nível de malformações cardíacas verificado em seu estudo (58%) a um provável viés de seleção, pelo maior interesse dos pesquisadores em pacientes com esses defeitos e ao uso de centros médicos maiores como fonte dos mesmos. Levando-se em conta todos os estudos juntos (n = 601), verificamos que a frequência de cardiopatias congênicas encontrada foi de 17% (Tabela 3). Contudo, acreditamos que o verdadeiro índice desses defeitos possa ser maior, devido à diluição do valor total provocado pelo trabalho de Rollnick et al. (1987)⁸. Excluindo-se esse estudo, a frequência de defeitos cardíacos passaria para 29%. Além disso, tal como em nosso estudo, a maioria dos trabalhos descritos na literatura avaliou pacientes com EOAV advindos de centros terciários, onde indivíduos são frequentemente hospitalizados devido a complicações relacionadas a anormalidades maiores, como cardiopatias congênicas. Dessa forma, acreditamos que isso possa também ter uma influência sobre a verdadeira frequência de malformações cardíacas nesses pacientes.

Apesar da variabilidade dos defeitos descritos na síndrome, parece existir uma predominância daqueles dos tipos conotruncal (que envolvem as vias de saída do coração) e septal entre esses pacientes^{4-12,16}. Digilio et al. (2008)⁷ acreditam que essa heterogeneidade esteja relacionada com as diferentes causas patogênicas associadas à síndrome.

Em nosso trabalho, os defeitos conotruncais e septais também foram os predominantes, sendo observados em 39% e 23% dos pacientes, respectivamente. Entre eles, destaca-se a tetralogia de Fallo^{6,7,11,12,16,19}, o principal defeito cardíaco

identificado em nossa amostra (15%), e a comunicação inter-ventricular^{5-7,9,11,19}, verificada em um paciente (8%). Defeitos de crescimento almejado anormal (como o retorno venoso pulmonar anômalo total) e de lateralidade (como a heterotaxia) também têm sido relativamente comuns^{6,7,10,15,16,19}; entretanto, nenhum dos nossos pacientes os apresentou. Por outro lado, o cor triatriatum e a dupla via de entrada de ventrículo esquerdo, defeitos observados em nossa amostra, constituem-se malformações usualmente não observadas em indivíduos com EOAV. Acredita-se que a alta frequência de defeitos do tipo conotruncal descrita entre os pacientes com a síndrome possa ter relação com a hipótese de que sua etiologia esteja relacionada a uma anormalidade da migração das células da crista neural, o que justificaria tanto o fenótipo cardíaco como as demais anormalidades de orelha, mandíbula e pescoço apresentados pelos pacientes^{2,4,6,20}.

Quanto às demais características clínicas, notamos que, no total da amostra, houve um predomínio de pacientes do sexo masculino sobre o feminino, em uma proporção, respectivamente, de 2:1. Achado similar tem sido também descrito na literatura, só que com uma proporção um pouco menor, de 3:2^{2,9}. Em relação à idade no momento da primeira avaliação, acreditamos que essa tenha sido menor nos pacientes portadores de cardiopatia devido ao fato de que estas malformações, pela sua própria gravidade, requerem frequentemente uma atenção especial em uma idade precoce. Somado a isto, quase a totalidade de nossos pacientes não havia nascido em nosso hospital, tendo sido encaminhada para avaliação neste centro devido, principalmente, aos seus achados maiores (como a cardiopatia congênita). Na descrição da série de casos de Bustamante et al. (1989)¹⁶, por exemplo, a repercussão clínica da cardiopatia congênita foi o motivo principal de admissão hospitalar de todos os seus cinco pacientes avaliados. O lado de acometimento da síndrome (direito ou esquerdo) foi semelhante entre ambos os grupos com e sem cardiopatia. Interessantemente, não verificamos uma diferença significativa quanto à presença de atraso

no desenvolvimento neuropsicomotor entre ambos os grupos, achado este comum em indivíduos com cardiopatia congênita. Além disso, a hipotonia, um achado neurológico intimamente relacionado com a aquisição dos marcos do desenvolvimento, esteve presente de forma similar entre pacientes de ambos os grupos.

As cardiopatias congênitas foram a principal causa de óbito entre nossos pacientes (cinco pacientes foram a óbito, sendo que quatro deles eram portadores de defeitos cardíacos e três faleceram por complicações clínicas diretamente relacionadas a esta malformação), o que foi concordante com os relatos feitos na literatura^{3,5,12}. Sabe-se que os defeitos cardíacos conotrunciais apresentam uma maior gravidade e se associam com um alto índice de mortalidade, especialmente na falta de cuidados clínicos e cirúrgicos precoces²¹, ocorrendo nos primeiros anos de vida^{3,5,12}. Desta forma, as cardiopatias congênitas possuem uma grande importância dentro da evolução clínica e prognóstico desses indivíduos.

CONCLUSÃO

Defeitos cardíacos congênitos são frequentes entre pacientes com EOAV, em especial dos tipos conotruncal e septal. Eles representam também a principal causa de óbito destes indivíduos, que ocorre cedo em suas vidas^{3,5,12}. Portanto, todos os pacientes com diagnóstico de EOAV deveriam ser submetidos precocemente à avaliação cardiológica, com o objetivo de identificar a presença destes defeitos e, conseqüentemente, tentar amenizar as possíveis complicações advindas dos mesmos.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

OCULO-AURICULO-VERTEBRAL SPECTRUM AND CARDIAC MALFORMATIONS

OBJECTIVE. To verify the frequency and types of congenital heart defects in a sample of patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS), in an effort to correlate presence of these defects with other clinical characteristics and evolution.

METHODS. The sample comprised 33 subjects, all attended in the same center, between January 1975 and December 2007. Twenty two of them were male and eleven female and their ages ranged from 1 day to 17 years. All presented normal karyotype by GTG-Banding. A data collection related to their clinical history, physical examination and result of complementary evaluations was performed.

RESULTS. Cardiac abnormalities were observed in 13 patients (39.4%). Of these defects, 5 (38.5%) were conotruncal, tetralogy of Fallot being the main malformation (n=2). Unusual anomalies identified included cor triatriatum and double inlet left ventricle. Significant differences among the clinical characteristics of the group with and without heart defect were only verified in relation to age at first evaluation that was lower in subjects with cardiac malformations. Five patients died, four of them, bearers of congenital heart defects.

CONCLUSION. Cardiac malformations, mainly conotruncal and septal defects, are frequent among patients with OAVS. Frequency found in our study was statistically similar to the majority of works described in literature where it ranged from

18 to 58%. Congenital heart defects also represent the main cause of death of these subjects. Thus, a cardiac evaluation should always be performed in these patients, especially at an early age. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(1): 62-6]

KEY WORDS: Goldenhar Syndrome. Facial Asymmetry. Heart Defects. Congenital.

REFERÊNCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Bethesda: BeMcKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine; 2000. [cited 2009 may 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertbral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J.* 1989;26:276-86.
3. Castori M, Brancati F, Rinaldi R, Adami L, Mingarelli R, Grammatico P, et al. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Am J Med Genet.* 2006;140A:1573-9.
4. Strömblad K, Miller M, Sjögreen, Johansson M, Joelsson B-ME, Billstedt E. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am J Med Genet.* 2007;143A:1317-25.
5. Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet.* 1992;44:425-8.
6. Kumar A, Friedman JM, Taylor GP, Patterson MWH. Pattern of cardiac malformation in oculoauriculovertbral spectrum. *Am J Med Genet.* 1993;46:423-6.
7. Digilio MC, Calzolari F, Capolino R, Toscano A, Sarkozy A, Zorzi A, et al. Congenital heart defects in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet.* 2008;146A:1815-9.
8. Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertbral dysplasia and variants: phenotypic characteristic of 294 patients. *Am J Med Genet.* 1987;26:361-75.
9. Tasse C, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke H-J, Albrecht B, Horn D, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Eur J Med Genet.* 2005;48:397-411.
10. Engyz O, Balel S, Unsal M, Ozer S, Oguz KK, Aktas D. 31 cases with oculo-auriculovertbral dysplasia (Goldenhar syndrome): clinical, neuroradiologic, audiologic and cytogenetic findings. *Genet Couns.* 2007;18:277-88.
11. Friedman S, Saraclar M. The high frequency of congenital heart disease in oculo-auriculo-vertebral dysplasia (Goldenhar's syndrome). *J Pediatr.* 1974;85:873-4.
12. Greenwood RD, Rosenthal A, Sommer A, Wolff G, Craenen J. Cardiovascular malformations in oculoauriculovertbral dysplasia (Goldenhar syndrome). *J Pediatr.* 1974;85:816-8.
13. Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004;41:494-500.
14. Touliaou V, Fryssira H, Mavrou A, Kanavakis E, Kitsiou-Tzeli S. Clinical manifestations in 17 Greek patients with Goldenhar syndrome. *Genet Couns.* 2006;17:359-70.
15. Lisboa RC, Mendez HMM, Paskulin GA. Síndrome de Goldenhar e variantes: relato de sete pacientes. *Rev AMRIGS.* 1987;31:265-9.
16. Bustamante LN, Guerra IV, Iwahashi ER, Ebaid M. Síndrome de Goldenhar. Relato de cinco casos em associação com malformações cardíacas. *Arq Bras Cardiol.* 1989;53:287-90.
17. Verona LL, Damian NGC, Pavarina LP, Ferreira CHF, Melo DG. Monozygotic twins discordant for Goldenhar syndrome. *J Pediatr.* 2006;82:75-8.
18. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
19. Pierpont MEM, Moller JH, Gorlin RJ, Edwards JE. Congenital cardiac, pulmonary, and vascular malformations in oculoauriculovertbral dysplasia. *Ped Cardiol.* 1982;2:297-302.
20. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med.* 1985;313:837-41.
21. Acharya G, Sitrav V, Maltau JM, Dahl LB, Kaarens PI, Hanssen TA, et al. Major congenital heart disease in Northern Norway: shortcomings of pre- and postnatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:1124-9.

Artigo recebido: 09/06/09
Aceito para publicação: 20/10/09