



# Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral em Pacientes com Defeitos Cardíacos Congênitos

*Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum in Patients with Congenital Heart Defects*

Rafael Fabiano Machado Rosa<sup>1,2,3</sup>, Paulo Ricardo Gazzola Zen<sup>1,2,3</sup>, José Antônio Monteiro Flores<sup>2,3</sup>, Eliete Colendziner<sup>2,3</sup>, Carlo Benatti Pilla<sup>2,3</sup>, Tatiana Roman<sup>4</sup>, Marileila Varella-Garcia<sup>5</sup>, Giorgio Adriano Paskulin<sup>1,2,3</sup>

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA)<sup>1</sup>; Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA)<sup>2</sup>; Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA)<sup>3</sup>; Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>4</sup> - Brasil; University of Colorado Denver<sup>5</sup>, Aurora, Colorado - USA

### Resumo

**Fundamento:** Há poucos estudos avaliando a frequência do espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) nos pacientes com defeitos cardíacos congênitos (DCC).

**Objetivo:** Verificar a frequência do EOAV em uma amostra de pacientes com malformações cardíacas graves.

**Métodos:** Avaliamos uma coorte prospectiva de pacientes com DCC, admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) cardiopediátrica no Brasil. O diagnóstico de EOAV foi feito com base em dados clínicos, considerando critérios padrões. Os pacientes que preenchiam esses critérios foram submetidos ao cariótipo de alta resolução com bandamento GTG e hibridização fluorescente *in situ* para a microdeleção 22q11.2. O teste exato de Fisher ( $P < 0,05$ ) foi usado para as análises estatísticas.

**Resultados:** Durante o período de avaliação, 330 pacientes foram hospitalizados pela primeira vez na UTI, mas trinta deles não participaram deste estudo. Dos 300 pacientes que constituíram a amostragem final, o EOAV foi verificado em três casos (1%). Todos apresentaram estudos citogenéticos normais.

**Conclusão:** O EOAV parece ser uma condição frequente em pacientes com DCC. Contudo, não podemos excluir a possibilidade de que a frequência de EOAV encontrada em nosso estudo possa ter sido subestimada devido à baixa taxa de detecção pré-natal de DCC e ao acesso limitado dos pacientes ao tratamento médico apropriado em nosso meio. Estudos prospectivos futuros com critérios clínicos bem definidos e pacientes com defeitos leves e graves serão importantes para avaliar o papel do EOAV na população em geral de indivíduos com malformações cardíacas. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 436-440)

**Palavras-chave:** Cardiopatias congênitas, síndrome de Goldenhar, doenças do recém-nascido.

### Abstract

**Background:** There have been few studies evaluating the frequency of oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS) in patients with congenital heart defects (CHDs).

**Objective:** To verify the frequency of OAVS in a sample of patients with major heart malformations.

**Methods:** We evaluated a prospective cohort of patients with CHD admitted in a pediatric cardiac intensive care unit (ICU) in Brazil. The diagnosis of OAVS was made based on the clinical data, considering standard criteria. The patients that met these criteria were submitted to high resolution GTG-Banding karyotype and fluorescence *in situ* hybridization for 22q11.2 microdeletion. Fisher's exact test ( $P < 0.05$ ) was used for the statistical analysis.

**Results:** During the period of evaluation, 330 patients were hospitalized for the first time in the ICU, but thirty of them did not participate in the study. Of the 300 patients that constituted the final sample, OAVS was verified in 3 cases (1%). All presented normal cytogenetic studies.

**Conclusion:** OAVS seems to be a frequent condition among patients with CHDs. However, we cannot exclude the possibility that the frequency of OAVS found in our study might have been underestimated due to the low rate of prenatal detection of CHDs and the limited access of patients to appropriate health care in our region. Future prospective studies with well defined clinical criteria and subjects with mild and major defects will be important to assess the role of OAVS in the general population of subjects with heart malformations. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 436-440)

**Key words:** Heart defects, congenital; Goldenhar, syndrome; infant, newborn, diseases.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Paulo Ricardo Gazzola Zen •

Rua Sarmento Leite, 245/403 - Centro - 90050-170 - Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: paulozen@ufcsa.edu.br

Artigo recebido em 22/06/09; revisado recebido em 23/09/09; aceito em 30/12/09.



## Introdução

Defeitos cardíacos congênitos (DCC) são as anomalias congênitas mais frequentes ao nascimento e representam um importante problema de saúde pública. Sua incidência varia de 4 a 14 por 1.000 nascidos vivos. Formas severas e moderadas de DCC que precisarão de cuidados avançados e, comumente, imediatos, constituem 3 a 4 por 1.000 nascidos vivos<sup>1,2</sup> e representam uma importante causa de admissão nas unidades de terapia intensiva (UTI) pediátricas<sup>3</sup>. Contudo, em geral a etiologia dos DCC permanece pouco compreendida<sup>4,5</sup>. Somente em 10 a 25% dos casos é possível fazer uma associação com causas conhecidas, como anormalidades cromossômicas, gênicas e condições multifatoriais, doenças maternas e teratógenos<sup>6,7</sup>.

O espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) [OMIM #164210]<sup>8</sup> é uma condição heterogênea clinicamente caracterizada por uma associação não-randômica de anormalidades que envolvem especialmente face, olhos, orelhas e espinha<sup>9-12</sup>. Também conhecida como síndrome de Goldenhar e microssomia hemifacial, é considerada um defeito relativamente comum da blastogênese<sup>13</sup>. Tem sido demonstrado que sua prevalência estimada em nascimentos varia de 1/5.600 a 1/26.550 recém-nascidos<sup>14,15</sup>. DCC são uma característica frequente do EOAV. Sua prevalência entre esses pacientes varia de 5 a 58%<sup>11,12,16-22</sup> e esta variabilidade parece estar relacionada especialmente aos diferentes critérios de inclusão utilizados pelos pesquisadores<sup>20</sup> e à heterogeneidade patogênica da síndrome<sup>12</sup>.

## Métodos

Avaliamos a frequência do EOAV em uma coorte prospectiva de pacientes com DCC admitidos na UTI cardiopediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA)/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brasil. O diagnóstico de EOAV foi feito com base em dados clínicos (exame físico e resultados de exames complementares como raio-X da espinha), considerando os critérios adotados por Strömland e cols.<sup>11</sup> (isto é, características em  $\geq 2$  das áreas oro-crânio-facial, ocular, auricular e vertebral) e Digilio e cols.<sup>12</sup> (isto é, presença de pelo menos dois dos seguintes achados: microtia unilateral, hipoplasia mandibular unilateral, dermoide epibulbar uni- ou bilateral ou malformações vertebrais). Os pacientes que preencheram esses critérios foram submetidos a uma análise citogenética através do cariótipo de alta resolução ( $\geq 550$  bandas) com bandamento GTG e hibridização fluorescente *in situ* (FISH) para microdeleção 22q11.2 utilizando a sonda DiGeorge/VCFs Region (TUPLE 1) (Vysis, Abbott Molecular Inc.). O diagnóstico cardíaco foi feito com base nos resultados da ecocardiografia e, na maioria dos casos, confirmado através da descrição cirúrgica e/ou cateterização cardíaca. O teste exato de Fisher ( $P < 0,05$ ) foi usado para a análise estatística. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital.

## Resultados

Durante o período de um ano e quatro meses, 330

pacientes foram hospitalizados pela primeira vez na UTI cardiopediátrica. Trinta desses pacientes não participaram do estudo devido ao fato de apresentarem cardiopatias severas que levaram à morte; terem alta hospitalar antes da aplicação do consentimento informado, ou porque os pais optaram por não consentir. Dos 300 pacientes que constituíram a amostra final, o EOAV foi verificado em três casos (1%). Suas características clínicas são mostradas na Tabela 1 e Figura 1. Nenhum paciente apresentava a microdeleção 22q11.2 ou qualquer outra anomalia cromossômica detectável.

## Discussão

Há três relatos na literatura sobre a frequência do EOAV em pacientes com DCC. Pradat<sup>23</sup> avaliou uma amostra de 397 crianças suecas com cardiopatias graves e pelo menos uma malformação não-cardíaca. Pacientes com anormalidade cromossômica conhecida não foram incluídos neste estudo e o autor encontrou EOAV em dois pacientes (0,5%). Meberg e cols.<sup>24</sup> estudaram uma amostra de 360 pacientes noruegueses com DCC diagnosticado entre 35.218 nascidos vivos durante um período de 15 anos. Todos foram clinicamente avaliados de acordo com um protocolo padrão, sendo os casos suspeitos de DCC investigados mais extensamente e encaminhados para a ecocardiografia. O EOAV foi descrito em um paciente (0,3%). Güçer e cols.<sup>25</sup> avaliaram autópsias de pacientes turcos nascidos vivos e diagnosticados com DCC durante um período de 26 anos. De 305 casos revisados, o EOAV foi identificado em somente um paciente (0,3%).

Estas coortes investigadas eram bastante heterogêneas e diferentes daquela avaliada por nós. Os critérios de seleção adotados foram variáveis e incorporaram, em alguns casos, a exclusão de indivíduos com anormalidades cromossômicas ou a inclusão apenas dos pacientes com anomalias extracardíacas associadas<sup>23</sup>. As populações estudadas também foram diferentes. Meberg e cols.<sup>24</sup>, por exemplo, avaliaram pacientes diagnosticados com DCC em uma amostra consecutiva de nascidos vivos, enquanto Güçer e cols.<sup>25</sup> estudaram apenas os indivíduos com um DCC que foram submetidos à autópsia. Diferentemente do nosso estudo, a grande maioria dos outros trabalhos foi retrospectiva e nenhum apresentou uma descrição dos critérios adotados para o diagnóstico de EOAV. Apesar de todos esses aspectos, quando nós comparamos a frequência do EOAV em nosso estudo (1%) com a dos outros (variando de 0,3 a 0,5%), não encontramos uma diferença estatística entre eles.

Os DCC descritos no EOAV frequentemente pertencem ao grupo de defeitos do tipo conotruncal e septal. A tetralogia de Fallot e os defeitos ventriculares septais são considerados as principais anomalias. Anomalias complexas como os defeitos de lateralidade na presença de heterotaxia também são comuns<sup>12,16,17,20,26-28</sup>. Em nossa série, dois de três pacientes apresentavam um defeito cardíaco conotruncal, que consistia em um defeito septal ventricular associado a atresia pulmonar (paciente 1) e uma dupla via de entrada do ventrículo esquerdo (paciente 3). Este último representa,

## Artigo Original

**Tabela 1 - Achados clínicos observados nos pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) de nosso estudo**

| Características Clínicas                 | Pacientes * |     |     |
|--|-------------|-----|-----|
|  | 1           | 2   | 3   |
| Sexo                                     | M           | M   | M   |
| Idade                                    | 11 m        | 2 m | 2 m |
| Critérios EOAV                           |             |     |     |
| - Strömmland e cols. (2007) <sup>5</sup> | 3/4         | 2/4 | 4/4 |
| - Digilio e cols. (2008) <sup>4</sup>    | 3/4         | 2/4 | 3/4 |
| Hipotonia                                | +           |     | +   |
| Retardo do crescimento                   | +           | +   | +   |
| Hipoplasia unilateral mandibular         | +           | +   | +   |
| Paralisia facial                         |             | +   | +   |
| Fendas palpebrais oblíquas para cima     | +           |     |     |
| Telecanto                                | +           | +   |     |
| Atresia coanal                           | +           |     |     |
| Fissura labial e palatal                 |             | +   |     |
| Palato alto                              | +           |     |     |
| Língua hipoplásica                       |             |     | +   |
| Microretrognatia                         |             | +   |     |
| Coloboma de pálpebra superior            |             |     | +   |
| Dermoide epibulbar                       |             |     | +   |
| Fístulas pré-auriculares                 |             |     | +   |
| Apêndice cutâneo pré-auricular           |             | +   | +   |
| Agenesia do conduto auditivo             |             | +   |     |
| Microtia unilateral                      | +           | +   |     |
| Orelhas displásticas                     |             |     | +   |
| Atresia de esôfago                       |             | +   |     |
| Fístula Traqueoesofágica                 |             | +   |     |
| Laringotraqueomalácia                    |             | +   |     |
| Anomalias radiais                        |             |     | +   |
| Anomalias cervico-vertebrais             | +           |     | +   |
| Malformações de costela                  |             | +   | +   |
| Baço acessório                           | +           |     |     |
| Defeito cardíaco congênito               | +           | +   | +   |
| AP + DSV                                 | +           |     |     |
| <i>Cor triatriatum</i>                   |             | +   |     |
| DVEVE                                    |             |     | +   |

\* Correspondem aos pacientes da Figura 1; M - masculino; m - meses; AP + DSV - atresia pulmonar associada à defeito septal ventricular; DVEVE - dupla via de entrada do VE.

segundo nosso conhecimento, a primeira descrição de um paciente com ambos EOAV e este defeito cardíaco. Similarmente, não existem trabalhos anteriores de indivíduos

com EOAV e *cor triatriatum*, a anormalidade cardíaca adicional observada em nossa amostra (paciente 2). Esse paciente apresentou a forma “clássica” de *cor triatriatum*, isto é, uma câmara acessória ligava-se diretamente ao átrio esquerdo e recebia as veias pulmonares com egresso através da abertura da “membrana”. É interessante notar que a falha embrionária que leva à anomalia *cor triatriatum* parece ser similar àquela observada no retorno venoso pulmonar anômalo<sup>29</sup>, um tipo de anormalidade cardíaca associada de forma significativa ao EOAV<sup>12</sup>. Alguns autores acreditam que a maior frequência de defeitos cardíacos conotrunciais em pacientes com EOAV possa estar relacionada com uma anormalidade na migração de células de crista neural, o que explicaria a presença de outros achados craniofaciais, observados na síndrome como anormalidades da face, olhos e orelhas<sup>9,30</sup>.

Todos os pacientes com EOAV de nossa amostra morreram antes do final do segundo ano de vida, dois deles (pacientes 1 e 3) devido a complicações diretamente relacionadas com seus DCC. É sabido que estes defeitos representam a principal causa de morte de pacientes com EOAV, a qual normalmente ocorre nos primeiros anos de vida<sup>13,17,19</sup>, fato também verificado em nossa série. Suas mortes podem estar relacionadas à gravidade de seus DCC, uma vez que defeitos conotrunciais, por exemplo, são frequentes no EOAV e estão associados com alta mortalidade<sup>2</sup>.

## Conclusões

O EOAV parece ser uma condição frequente em pacientes com DCC. Em nosso estudo, sua frequência foi similar, por exemplo, àquela da síndrome da deleção 22q11.2 (OMIM #188400/ #192430)<sup>8</sup> (cerca de 2%), uma doença genética também altamente associada a defeitos cardíacos conotrunciais<sup>31</sup>. Contudo, não podemos excluir a possibilidade de que a frequência do EOAV encontrada em nosso estudo possa ter sido influenciada pela baixa taxa de detecção pré-natal de DCC e pelo acesso limitado dos pacientes com estes defeitos a tratamentos médicos apropriados em nosso meio<sup>31</sup>. Esses fatores, associados com a gravidade de muitos defeitos cardíacos encontrados nos pacientes com EOAV, podem ter levado à subestimação da frequência desta doença.

Nosso estudo avaliou somente pacientes com malformações cardíacas graves e necessidade de hospitalização em uma UTI. Estudos prospectivos futuros com critérios de avaliação bem definidos e indivíduos com defeitos leves e graves serão importantes para avaliar o papel do EOAV no grupo geral de pacientes com malformações cardíacas.

## Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos recebida.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.



**Fig. 1** - Imagem frontal e lateral de pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV): paciente 1 aos 11 meses de idade (atresia pulmonar associada a defeito septal ventricular), paciente 2 aos 2 meses de idade (cor triatriatum) e paciente 3 aos 2 meses de idade (dupla via de entrada ventricular esquerda). Note especialmente a hipoplasia mandibular unilateral (1 a 3), microtia (1 e 2), apêndice cutâneo pré-auricular (2 e 3), fissura labial (2) e pequeno coloboma de pálpebra superior (no olho direito do paciente 3).

#### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pela *University of Colorado Denver* e pela CAPES.

#### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Rafael Fabiano Machado Rosa, Tatiana Roman, Giorgio Adriano Paskulin pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

#### Referências

- Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (12): 1890-900.
- Acharya G, Sitras V, Maltau JM, Dahl LB, Kaaresen PI, Hanssen TA, et al. Major congenital heart disease in Northern Norway: shortcomings of pre- and postnatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83 (12): 1124-9.
- Kapil D, Bagga A. The profile and outcome of patients admitted to a pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr.* 1993; 60 (1): 5-10.
- Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol.* 2001; 28 (1): 1-10.
- Roodpeyma S, Kamali Z, Afshar F, Naraghi S. Risk factors in congenital heart disease. *Clin Pediatr (Phila).* 2002; 41 (9): 653-8.
- Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Wladimiroff JW, Hess J. Aspects of the aetiology of congenital heart disease. *Eur Heart J.* 1995;16 (5): 584-7.
- Judge CM, Chasan-Taber L, Gensburg L, Nasca PC, Marshall EG. Physical exposures during pregnancy and congenital cardiovascular malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004; 18 (5): 352-60.
- Amberger J, Bocchini CA, Scott AF, Hanesh A. McKusik's on line Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Nucleic Acids Res.* 2009; 37 (Database issue): D793-D796.
- Cohen Jr MM, Rollinck BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J.* 1989; 26 (4): 276-86.
- Verona LL, Damian NGC, Pavarina LP, Ferreira CHF, Melo DG. Monozygotic twins discordant for Goldenhar syndrome. *J Pediatr.* 2006; 82 (1): 75-8.
- Strömmland K, Miller M, Sjögreen L, Johansson M, Joelsson BM, Billstedt E, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am J Med Genet.* 2007; 143A (12): 1317-25.
- Digilio MC, Calzolari F, Capolino R, Toscano A, Sarkozy A, de Zorzi A, et al. Congenital heart defects in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet.* 2008; 146A (14): 1815-9.
- 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 (14): 1573-9.
- Grabb WC. The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 1965; 36 (5): 485-508.
- Melnick M. The etiology of external ear malformations and its relation to



## Artigo Original

- abnormalities of the middle ear, inner ear and other organ systems. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1980; 16 (4): 303-31.
16. Friedman S, Saraclar M. The high frequency of congenital heart disease in oculo-auriculo-vertebral dysplasia (Goldenhar's syndrome). *J Pediatr.* 1974; 85 (6): 873-4.
  17. Greenwood RD, Rosenthal A, Sommer A, Wolff G, Craenen J. Cardiovascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome). *J Pediatr.* 1974; 85 (6): 816-8.
  18. Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristic of 294 patients. *Am J Med Genet.* 1987; 26 (2): 361-75.
  19. Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet.* 1992; 44 (4): 425-8.
  20. Kumar A, Friedman JM, Taylor GP, Patterson MWH. Pattern of cardiac malformation in oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet.* 1993; 46 (4): 423-6.
  21. Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. Demographic and reproductive factors associated with hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004; 41 (5): 494-500.
  22. Touliatou V, Fryssira H, Mavrou A, Kanavakis E, Kitsiou-Tzeli S. Clinical manifestations in 17 Greek patients with Goldenhar syndrome. *Genet Couns.* 2006; 17 (3): 359-70.
  23. Pradat P. Noncardiac malformations at major congenital heart defects. *Pediatr Cardiol.* 1997; 18 (1): 11-8.
  24. Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Lindberg H, Sorland SJ. Outcome of congenital heart defects - a population-based study. *Acta Paediatr.* 2000; 89 (11): 1344-51.
  25. Güçer Ş, İnce T, Kale G, Akçören Z, Özkutlu S, Talim B, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr.* 2005; 47 (2): 159-66.
  26. Pierpont MEM, Moller JH, Gorlin RJ, Edwards JE. Congenital cardiac, pulmonary, and vascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia. *Pediatr Cardiol.* 1982; 2 (4): 297-302.
  27. Lisboa RC, Mendez HMM, Paskulin GA. Síndrome de Goldenhar e variantes: relato de sete pacientes. *Rev AMRIGS.* 1987; 31: 265-9.
  28. Bustamante LN, de Guerra IV, Iwahashi ER, Ebaid M. Síndrome de Goldenhar: relato de cinco casos em associação com malformações cardíacas. *Arq Bras Cardiol.* 1989; 53 (5): 287-90.
  29. Lin AE, Belmont J, Malik S. Heart. In: Stevenson RE, Hall JG, editors. *Human malformations and related anomalies.* 2nd ed. Oxford: University Press; 2006. p. 85-120.
  30. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med.* 1985; 313 (14): 837-41.
  31. Rosa RF, Pilla CB, Pereira VL, Flores JA, Golendziner E, Koshiyama DB, et al. 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A (13): 1655-61.