

Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome)

Anormalidades auriculares em pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar)

Rafael Fabiano Machado Rosa¹, Alessandra Pawelec da Silva², Thayse Bienert Goetze³, Bianca de Almeida Bier⁴, Sheila Tamanini de Almeida⁵, Giorgio Adriano Paskulin⁶, Paulo Ricardo Gazzola Zen⁷

Keywords:

ear,
ear auricle,
ear canal,
facial asymmetry,
goldenhar syndrome.

Palavras-chave:

assimetria facial,
meato acústico externo,
orelha,
pavilhão auricular,
síndrome de goldenhar.

Abstract

Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS) is a rare condition characterized by the involvement of the first branchial arches. **Purpose:** To investigate the ear abnormalities of a sample of patients with OAVS. **Materials and methods:** The sample consisted of 12 patients with OAVS seen at the Clinical Genetics Unit, UFCSPA/CHSCPA. The study included only patients who underwent mastoid computed tomography and with normal karyotype. We performed a review of its clinical features, giving emphasis to the ear findings. **Results:** Nine patients were male, the ages ranged from 1 day to 17 years. Ear abnormalities were observed in all patients and involved the external (n=12), middle (n=10) and inner ear (n=3). Microtia was the most frequent finding (n=12). The most common abnormalities of the middle ear were: opacification (n=2), displacement (n=2) and malformation of the ossicular chain. Agenesis of the internal auditory canal (n=2) was the most frequent alteration of the inner ear. **Conclusions:** Ear abnormalities are variable in patients with OAVS and often there is no correlation between findings in the external, middle and inner ear. The evaluation of these structures is important in the management of individuals with OAVS.

Resumo

O espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) é uma condição rara caracterizada pelo envolvimento dos primeiros arcos branquiais. **Objetivos:** Verificar as alterações auriculares de uma amostra de pacientes com EOAV. **Material e Métodos:** A amostra foi constituída de 12 pacientes com EOAV atendidos no Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/CHSCPA. Foram incluídos no estudo apenas pacientes submetidos à tomografia computadorizada de mastoide e com cariótipo normal. Realizou-se uma revisão dos seus achados clínicos, dando-se ênfase aos achados auriculares. **Resultados:** Nove pacientes eram do sexo masculino, idades variaram de 1 dia a 17 anos. Anormalidades auriculares foram observadas em todos os pacientes e envolveram a orelha externa (n=12), média (n=8) e interna (n=3). A microtia foi o achado mais frequente (n=12). As alterações mais comuns da orelha média foram: opacificação da mesma (n=2), e o deslocamento (n=2) e a malformação da cadeia ossicular (n=2). A agenesia de conduto auditivo interno (n=2) foi a anormalidade mais frequente da orelha interna. **Conclusões:** Alterações auriculares são variáveis em pacientes com EOAV, não existindo muitas vezes uma correlação entre os achados da orelha externa, média e interna. A avaliação destas estruturas é importante dentro do manejo de indivíduos com EOAV.

¹ Mestrado, Médico Geneticista da UFCSPA/CHSCPA e Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA.

² Médica Comunitária, Residente do Programa em Genética Médica da UFCSPA, Brasil.

³ Acadêmica do Curso de Fonoaudiologia da UFCSPA, Brasil.

⁴ Acadêmica do Curso de Fonoaudiologia da UFCSPA, Brasil.

⁵ Mestre, Fonoaudióloga, Professora do Curso de Fonoaudiologia da UFCSPA e Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil.

⁶ Doutor, Médico Geneticista da UFCSPA/CHSCPA, Professor da Disciplina de Genética Clínica e do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, Citogeneticista Responsável pelo Laboratório de Citogenética da UFCSPA, Brasil.

⁷ Doutor, Médico Geneticista da UFCSPA/CHSCPA, Professor da Disciplina de Genética Clínica e do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, Brasil.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 17 de agosto de 2010. cod. 7273

Artigo aceito em 4 de janeiro de 2011.

INTRODUÇÃO

Desordens dos arcos branquiais englobam uma série de anomalias do desenvolvimento, sendo que, dentre elas, destaca-se o espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV), também conhecido como síndrome de Goldenhar e microsomia hemifacial (OMIM 164210)¹, uma condição rara, complexa e fenotipicamente bastante variável^{2,3}. Sua prevalência tem sido estimada em torno de um caso para cada 5.600 a 26.550 nascimentos⁴⁻⁶, havendo maior acometimento de indivíduos do sexo masculino que do feminino (em uma proporção de cerca de 3:2)². O envolvimento no EOAV varia de leve a grave, sendo que o acometimento da face é usualmente assimétrico (o envolvimento ocorre em especial à direita)^{2,7}.

A origem do EOAV ainda é pouco conhecida. Contudo, ela tem sido considerada complexa e heterogênea. Dos mecanismos patofisiológicos que têm sido atribuídos ao EOAV, há a hipótese de um suprimento reduzido de sangue ou uma hemorragia focal na região de desenvolvimento dos primeiro e segundo arcos branquiais, ocorrido por volta dos 30-45 dias de gestação, no período da blastogênese². Estes explicariam as anormalidades de orelha externa observadas no espectro, pois o primeiro arco branquial dá origem ao primórdio da parte anterior das aurículas e o segundo arco branquial, ao primórdio da parte posterior das orelhas. Além disso, o canal auditivo externo é derivado da parte dorsal da primeira fenda branquial^{8,9}. Acredita-se, também, que sua etiologia possa estar relacionada a uma anormalidade da migração das células da crista neural. Por outro lado, algumas evidências sugerem a existência também de determinantes genéticos em alguns casos. Algumas famílias, apresentando um padrão de herança autossômico recessivo e autossômico dominante, têm sido relatadas. Na literatura existem também várias descrições de anormalidades cromossômicas e exposições gestacionais (como à talidomida, ao ácido retinoico e ao diabetes mellitus), mimetizando o seu fenótipo².

Apesar das anormalidades de orelha externa já serem bem descritas entre pacientes com EOAV, caracterizando-se até como critérios de inclusão para o seu diagnóstico, as alterações de orelha média e, especialmente, interna têm sido pouco exploradas, sendo escassos os estudos na literatura com séries de pacientes avaliando tais aspectos⁹⁻¹³. Assim, o objetivo do nosso trabalho foi verificar as alterações clínicas presentes em uma amostra de indivíduos com EOAV, dando-se ênfase aos seus achados auriculares.

MATERIAL E MÉTODO

A amostra foi constituída de 12 pacientes com diagnóstico de EOAV avaliados pelo Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/CHSCPA. Os critérios de inclusão consistiram de alterações em pelo menos duas das

seguintes regiões: oro-crânio-facial, ocular, auricular e vertebral, o que é concordante com os critérios adotados por Strömmland et al. (2007)¹². Além disso, foram incluídos apenas pacientes com cariótipo por bandas GTG normal (para excluir pacientes com alterações cromossômicas que mimetizassem o EOAV), desenvolvido segundo a técnica modificada de Yunis (1981)¹⁴, e com tomografia computadorizada de mastoide (que possuíam avaliação da orelha média e interna). Todos os pacientes pertenceram à amostra descrita por Rosa et al. (2010)¹⁵, que avaliaram a frequência e tipos de anormalidades cardíacas entre os pacientes com EOAV.

Realizou-se uma revisão dos prontuários médicos dos pacientes, com coleta de dados clínicos e resultados de exames complementares, dando-se ênfase às anormalidades auriculares. Para comparação das frequências encontradas em nosso estudo com a literatura, utilizou-se o teste exato de Fisher bicaudado, a partir do Programa PEPI. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (Parecer Nº 581/08 de 25/01/2008).

RESULTADOS

Nove pacientes eram do sexo masculino e três do feminino, e suas idades no momento da primeira avaliação variaram de 1 dia a 17 anos (10 deles possuíam idade igual ou inferior a 1 ano). A maior parte deles foi encaminhada pela Pediatria (n= 7); sendo que, dos demais, dois foram pela Cirurgia Plástica, um pela Cardiologia, um pela Otorrinolaringologia e um pela Cirurgia Pediátrica. Quanto aos critérios de inclusão, oito pacientes apresentavam dois deles, três apresentavam três e um, quatro. Anormalidades auriculares foram observadas em todos os pacientes e envolveram a orelha externa (n= 12), média (n= 8) e interna (n= 3). A microtia foi o achado mais frequente, sendo observada em todos os casos (variando de grau I a IV). Esta foi usualmente unilateral, à esquerda, e de grau III. Ela foi bilateral em quatro pacientes (33%). A alteração mais comum de orelha média foi a opacificação da mesma (n= 2), e o deslocamento (n= 2) e a malformação da cadeia ossicular (n= 2). A agenesia de conduto auditivo interno (n= 2) foi a anormalidade mais frequente da orelha interna. Quanto ao osso temporal, a falta de aeração da mastoide (n= 5) foi o achado mais comum. Alterações adicionais, envolvendo outros órgãos ou sistemas, consistiram de baixa estatura (n=4), anormalidades craniofaciais (n= 11), oftalmológicas (n= 2), esofágicas/pulmonares (n= 6), cardíacas (n= 7), abdominais (n= 4), esqueléticas (n= 6) e cerebrais (n= 5) (Figuras 1 e 2; Tabela 1).

DISCUSSÃO

As malformações de orelha externa em pacientes

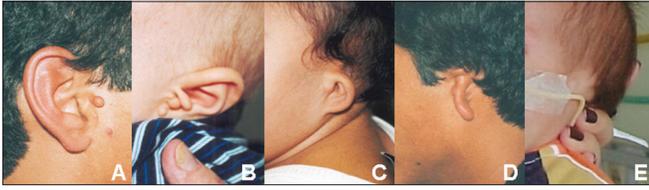


Figura 1. Imagens mostrando diferentes graus de microtia observados entre os pacientes da amostra: orelha normal com apêndice pré-auricular (A); microtia grau I com apêndices pré-auriculares (B); microtia grau II (C); microtia grau III (D), e microtia grau IV, ou anotia (E).

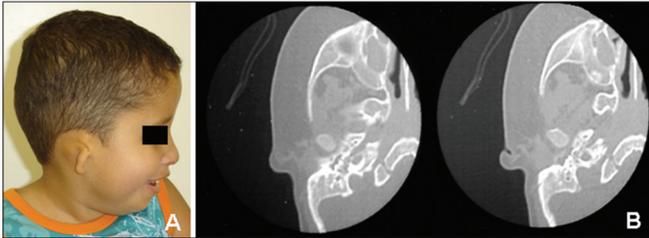


Figura 2. Paciente com EOAV pertencente à amostra (número 12 da Tabela 1) e sua respectiva tomografia computadorizada de mastoide mostrando as anormalidades do ouvido direito (opacificação do ouvido médio com malformação da cadeia ossicular).

com EOAV variam desde uma orelha levemente dismórfica até a sua ausência (ou anotia, considerada a forma mais grave de microtia)¹⁶ (Quadro 1). O termo microtia significa, literalmente, “orelha pequena”, contudo, na literatura, ele é utilizado para indicar tanto uma orelha reduzida de tamanho como usualmente malformada. Esta é também frequentemente baixo implantada^{17,18}. Alguns autores colocam que a microtia representaria a forma mínima do EOAV⁸, sendo que a mesma (isolada ou associada a outras malformações menores de orelha) é comumente considerada como um dos critérios mínimos para o diagnóstico da síndrome^{3,7,19}. Por isso, tal como pôde ser observado em nosso estudo (todos os indivíduos apresentavam microtia), a sua frequência é alta entre indivíduos com EOAV (82 a 100%)^{7,16,17,19}. Na literatura, a microtia tem sido descrita especialmente como unilateral e à direita⁹, diferentemente do observado por nós, cuja predominância foi à esquerda. A microtia usualmente se associa também com o lado de acometimento da face^{16,17}, como descrito na Tabela 1. Ocasionalmente, ambas as orelhas podem ser acometidas (18% a 50% dos casos)^{7,16}, como observado em 33% dos indivíduos de nossa amostra. As anormalidades auricu-

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral de nossa amostra.

Achados clínicos	Espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV)												Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Sexo	F	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M-9 / F-3
Etnia	C	M	C	C	C	M	C	C	C	C	C	C	C-2 / M-2
Idade na primeira avaliação	1a	6m	2m	2d	1d	17a	2d	1m	6d	2m	5a	1m	1d - 17a
Crítérios de Strömmland et al. (2007)	3	2	3	2	4	2	2	2	2	2	3	2	2-8 / 3-3 / 4-1
Baixa estatura		+							+		+		4
Anormalidades craniofaciais	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	11
Hipoplasia facial (assimetria)	E			E	E	E		E	E		E	D	E-7 / D-1
Paralisia facial				E				E		E	D		E-3 / D-1
Outras	+	+	+	+	+			+	+	+	+		9
Alterações oftalmológicas			+		+								2
Anomalias auriculares	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12
- Orelha Externa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12
Apêndices pré-auriculares	D		D		E	D	D	B	E		E		E-3 / D-4 / B-1
Microtia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12
Grau I		E	B		E				B				E-2 / B-2
Grau II				E									E-1
Grau III	E	D				E	E	E			E	D	E-5 / D-2
Grau IV										B			B-1
Agenesia do conduto auditivo externo	E	E		E		E	E	E		B	E		E-7 / D-1 / B-1
Estenose do conduto auditivo externo					E		D						E-1 / D-1
- Orelha Média	+	+	+			+		+		+	+	+	8
Opacificação da orelha média	D											D	D-2
Agenesia da orelha média			B										B-1

Hipoplasia da fenda timpânica	D								D-1
Agenesia da fenda timpânica	E								E-1
Hipoplasia da cadeia ossicular		E							E-1
Deslocamento da cadeia ossicular					E	B			E-1 / B-1
Malformação da cadeia ossicular							E	D	E-1 / D-1
Alargamento da cavidade timpânica				E				E	E-2
Diminuição da cavidade timpânica					E				E-1
- Orelha Interna	+	+						+	3
Hipoplasia da orelha interna	E								E-1
Agenesia do conduto auditivo interno			B					E	E-1 / B-1
Alteração da morfologia da cóclea								E	E-1
Alteração dos canais semicirculares								E	E-1
Anomalias do osso temporal			+		+	+	+	+	5
Ausência de aeração mastoide			E		B	B	B	B	E-1 / B-4
Alongamento do antro mastoideo								B	B-1
Anormalidades esofágicas/pulmonares			+	+	+	+	+	+	6
Cardiopatas congêntas		+	+	+	+		+	+	7
Anormalidades abdominais			+				+	+	4
Alterações esqueléticas	+			+	+	+	+	+	6
Alterações do SNC			+	+	+	+		+	5

M: masculino; F: feminino; C: caucasiano; M: tez mista; d: dia(s); m: mês(es); a: ano(s); E: esquerdo; D: direito; B: bilateral.

lares menores frequentemente descritas nestes pacientes incluem os apêndices e as fossetas pré-auriculares. Os primeiros consistem de apêndices formados por pele e cartilagem que podem estar presentes em qualquer ponto entre o trago da orelha e o ângulo da boca. Os segundos, as fossetas pré-auriculares, ou fístulas auriculares, caracterizam-se por depressões na forma de pequenos buracos usualmente localizados na margem anterior da porção ascendente da hélix da orelha¹⁸. Ambos podem ser uni ou bilaterais e são descritos em 53% a 90% dos pacientes com EOAV^{16,19}, sendo que, em nosso estudo, oito pacientes (67%) possuíam tais anormalidades. Outras alterações de orelha externa incluem a estenose (mais associada aos casos mais leves) e a atresia (relacionada aos mais graves) do conduto auditivo externo (ver Tabela 1 e Quadro 1).

Devido ao fato de que os ossículos da orelha se desenvolvem a partir das terminações dorsolaterais da cartilagem do primeiro (cartilagem de Meckel) e segundo arco branquial (cartilagem de Reichert), anomalias destas estruturas frequentemente estão presentes no EOAV (Quadro 1). As anomalias observadas no músculo tensor do tímpano e estapédio parecem confirmar que estas estruturas originam-se do primeiro e segundo arcos branquiais⁹. Em nossa amostra, oito pacientes (67%) possuíam anormalidades de orelha média, o que foi similar à frequência descrita em outros estudos (75%)¹². As principais anomalias de orelha média observadas foram a sua opacificação, e o deslocamento e a malformação da cadeia ossicular.

Embora as anomalias de orelha externa e média sejam bem conhecidas, as alterações de orelha interna são escassamente observadas e apresentam ampla variedade e diferentes graus de gravidade¹¹⁻¹³ (Quadro 1). A frequência encontrada em nosso estudo (25%) foi similar à usualmente descrita na literatura (27% a 36%)^{11,12}. Malformações da orelha interna podem aparecer na forma de agenesia do conduto auditivo interno, alteração da morfologia da cóclea e dos canais semicirculares, como observado nos casos de nossa amostra. Um início tardio da aquisição da caminhada pode também estar associado a uma malformação do órgão vestibular, sendo que a tomografia computadorizada deveria ser realizada para elucidar a possibilidade de tal malformação¹². Diferentemente das orelhas externa e média, as anomalias da orelha interna ultrapassam o conceito do defeito de desenvolvimento do primeiro e segundo arcos branquiais e sugerem a inclusão de um distúrbio da migração das células da crista neural como um fator patogênico adicional no EOAV⁹. Assim, Stoll et al. (1998)²⁰ colocam que, mais provavelmente, vários mecanismos patogênicos sejam responsáveis pelo EOAV. Goret-Nicaise et al. (1997)²¹ propuseram ainda um defeito na blastogênese para explicar a etiologia do espectro.

Como vimos antes, as anormalidades auriculares mais frequentemente descritas no EOAV envolvem as orelhas externa e média. Consequentemente, existe uma predominância de perda auditiva do tipo condutiva nestes pacientes, secundária ao acometimento destas estruturas^{2,22},

Quadro 1. Anormalidades auriculares e de osso temporal descritas em pacientes com EOAV de acordo com a literatura (Baseado em Bisdas et al., 2005¹¹).

- Anormalidades do osso temporal
Pobre pneumatização do antro mastoide
Porção cartilaginosa aumentada do lúmen da tuba de Eustáquio e ausência da lâmina lateral da cartilagem da tuba de Eustáquio
Alongamento do antro mastoideo
- Malformações da orelha externa
Apêndices e fístulas pré-auriculares
Anomalias da orelha
Atresia/estenose do canal auditivo externo
Falta de desenvolvimento da membrana timpânica
Microtia/anotia
- Malformações da orelha média
Desenvolvimento incompleto da cavidade timpânica
Ossículos auditivos imaturos e malformados
Ausência das janelas oval e redonda
Ausência do músculo tensor do tímpano
Rota anormal do nervo facial e ausência do nervo corda do tímpano
- Malformações da orelha interna
Aparência distorcida e hipoplásica da cóclea
Ausência do aqueduto coclear
Sistema vestibular imaturo e ausência/fusão dos canais semicirculares
Deslocamento do ducto endolinfático
Alargamento do aqueduto vestibular
Ausência/curso anormal do canal do nervo facial
Conduto auditivo interno pequeno, largo e/ou duplicado
Agenesia do conduto auditivo interno
Duplicação do canal auditivo interno

sendo que o grau de déficit auditivo se associa diretamente ao seu nível de envolvimento^{9,13}. Entretanto, foi mostrado que algumas vezes existe um componente neurosensorial para esta perda auditiva, evidenciado por malformações da orelha interna^{9,13}. Perda auditiva profunda bilateral é considerada bastante rara nestes pacientes. Segundo descrito na literatura, estas alterações auditivas podem acarretar alterações de linguagem, pois juntamente com a maturação auditiva ocorre o desenvolvimento da fala e da linguagem²³.

O tratamento cirúrgico é difícil, devido à complexidade da doença e aos múltiplos fatores que podem prejudicar o sucesso da terapia. Contudo, a perda auditiva no EOAV é usualmente unilateral, e a maioria dos pacientes desenvolve a fala e o seu nível de audição os

capacita a serem socialmente ativos. Entretanto, no grupo de pacientes com o tipo misto profundo bilateral ou com perda neurosensorial pura, formas de tratamento mais avançadas, com o uso de implantes cocleares ou BAHA, são necessárias¹³.

CONCLUSÕES

Anormalidades auriculares são frequentes e bastante variáveis em pacientes com EOAV, não existindo, muitas vezes, correlação direta entre os achados da orelha externa, média e interna. Assim, a avaliação destas estruturas, por meio de um estudo radiológico complementar (como a tomografia computadorizada de mastoide), é importante dentro do manejo de indivíduos com EOAV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) [homepage on the Internet]. Baltimore e Bethesda: BeMcKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine [cited 2010 Aug 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. Cohen Jr MM, Rollinck BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J*. 1989;26(4):276-86.
3. Tasse C, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, 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(4):397-411.
4. Grabb WC. The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 1965;36(5):485-508.
5. Stoll C, Roth MP, Dott B, Bigel T. Discordance for skeletal and cardiac defect in monozygotic twins. *Acta Genet Med Gemellol*. 1984;33(3):501-4.
6. Melnick M. The etiology of external ear malformations and its relation to abnormalities of the middle ear, inner ear and other organ systems. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1980;16(4):303-31.
7. 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.
8. Pearson A. Developmental anatomy of the ear. In: English M, ed. *Otolaryngology*. New York: Harper and Row, 1978:1-68.
9. Scholtz AW, Fish III JH, Kammen-Jolly K, Ichiki H, Hussl B, Kreczy A, et al. Goldenhar's syndrome: congenital hearing deficit of conductive or sensorineural origin? Temporal bone histopathologic study. *Otol Neurotol*. 2001;22(4):501-5.
10. Phelps PD, Lloyd GA, Poswillo DE. The ear deformities in craniofacial microsomia and oculo-auriculo-vertebral dysplasia. *J Laryngol Otol*. 1983;97(11):995-1005.
11. Bisdas S, Lenarz M, Lenarz T, Becker H. Inner ear abnormalities in patients with Goldenhar syndrome. *Otol Neurotol*. 2005;26(3):398-404.
12. Strömmland K, Miller M, Sjögreen L, Johansson M, Joelsson B-ME, Billstedt E, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible development risk factors. *Am J Med Genet*. 2007;143A(12):1317-25.
13. Skarżyński H, Porowski M, Podskarbi-Fayette R. Treatment of ontological features of the oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(7):915-21.
14. Yunis, JJ. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Hum Pathol*. 1981;12(6):540-9.
15. Rosa RFM, Dall'Agnol L, Zen PRG, Pereira VLB, Graziadio C, Paskulin GA. Espectro óculo-auriculo-vertebral e malformações cardíacas. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56(1):62-6.

-
16. Engyz O, Balel S, Unsal M, Ozer S, Oguz KK, Aktas D. 31 cases with oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome): clinical, neuroradiologic, audiologic and cytogenetic findings. *Genet Couns.* 2007;18(3):277-88.
 17. 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.
 18. Carey JC. 2006. Ear. In: Stevenson RE, Hall JG, editors. *Human malformations and related anomalies*, 2e. Oxford: University Press, p 935-1022.
 19. 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.
 20. Stoll C, Viville B, Treisser A, Gasser B. A family with dominant oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet.* 1998;78(4):345-9.
 21. Goret-Nicaise M, Baertz G, Saussoy P, Dhem A. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: cranial and vertebral malformations due to focal disturbed chondrogenesis. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1997;17(1):35-42.
 22. Brosco KC, Zorzetto NL, Richieri da Costa A. Perfil audiológico de indivíduos portadores da síndrome de Goldenhar. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70:645-9.
 23. Lima FT, de Araújo CB, Sousa EC, Chiari BM. Alterações fonoaudiológicas em um caso de síndrome de Goldenhar. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2007;12:141-5.