

Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral en Pacientes con Defectos Cardíacos Congénitos

Rafael Fabiano Machado Rosa^{1,2,3}, Paulo Ricardo Gazzola Zen^{1,2,3}, José Antônio Monteiro Flores^{2,3}, Eliete Golendziner^{2,3}, Carlo Benatti Pilla^{2,3}, Tatiana Roman⁴, Marileila Varella-Garcia⁵, Giorgio Adriano Paskulin^{1,2,3}

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA)¹; Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA)²; Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA)³; Universidade Federal do Rio Grande do Sul⁴ - Brasil; University of Colorado Denver⁵, Aurora, Colorado - USA

Resumen

Fundamento: Hay pocos estudios evaluando la frecuencia del espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) en los pacientes con defectos cardíacos congénitos (DCC).

Objetivo: Verificar la frecuencia del EOAV en una muestra de pacientes con malformaciones cardíacas graves.

Métodos: Evaluamos una cohorte prospectiva de pacientes con DCC, admitidos en una unidad de terapia intensiva (UTI) cardiopediátrica en el Brasil. El diagnóstico de EOAV fue hecho con base en datos clínicos, considerando criterios estándares. Los pacientes que llenaban esos criterios fueron sometidos al cariotipo con bandeamiento GTG en alta resolución e Hibridización fluorescente *in situ* para la microdelección 22q11.2. El Test Exacto de Fisher ($P < 0,05$) fue usado para los análisis estadísticos.

Resultados: Durante el período de evaluación, 330 pacientes fueron hospitalizados por primera vez en la UTI, pero treinta por ciento de ellos no participó de este estudio. De los 300 pacientes que constituyeron el muestreo final, el EOAV fue verificado en tres casos (1%). Todos presentaron estudios citogenéticos normales.

Conclusión: El EOAV parece ser una condición frecuente en pacientes con DCC. Con todo, no podemos excluir la posibilidad de que la frecuencia de EOAV encontrada en nuestro estudio pueda haber sido subestimada debido a la baja tasa de detección pre-natal de DCC y al acceso limitado de los pacientes al tratamiento médico apropiado en nuestro medio. Estudios prospectivos futuros con criterios clínicos bien definidos y pacientes con defectos leves y graves serán importantes para evaluar el papel del EOAV en la población en general de individuos con malformaciones cardíacas. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 436-440)

Palabras clave: Cardiopatías congénitas, síndrome de Goldenhar, enfermedades del recién-nacido.

Introducción

Defectos cardíacos congénitos (DCC) son las anomalías congénitas más frecuentes en el nacimiento y representan un importante problema de salud pública. Su incidencia varía de 4 a 14 por 1.000 nacidos vivos. Formas severas y moderadas de DCC que precisarán cuidados avanzados y, comúnmente, inmediatos, constituyen 3 a 4 por 1.000 nacidos vivos^{1,2} y representan una importante causa de admisión en las unidades de terapia intensiva (UTI) pediátricas³. Con todo, en general la etiología de los DCC permanece poco comprendida^{4,5}. Solamente en 10 a 25% de los casos es posible hacer una asociación con causas conocidas, como anomalías cromosómicas, genéticas y condiciones multifactoriales, enfermedades maternas y teratógenos^{6,7}.

El espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) [OMIM #164210]⁸ es una condición heterogénea clínicamente caracterizada por una asociación no-randómica de anomalías que envuelven especialmente cara, ojos, orejas y espina⁹⁻¹². También conocida como síndrome de Goldenhar y microsomía hemifacial, es considerada un defecto relativamente común de blastogénesis¹³. Ha sido demostrado que su prevalencia estimada en nacimientos varía de 1/5.600 a 1/26.550 recién-nacidos^{14,15}. DCC son una característica frecuente del EOAV. Su prevalencia entre esos pacientes varía de 5 a 58%^{11,12,16-22} y esta variabilidad parece estar relacionada especialmente a los diferentes criterios de inclusión utilizados por los investigadores²⁰ y a la heterogeneidad patogenética del síndrome¹².

Métodos

Evaluamos la frecuencia del EOAV en una cohorte prospectiva de pacientes con DCC admitidos en la UTI cardiopediátrica del Hospital de la Criança Santo Antônio (HCSA)/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre

Correspondencia: Paulo Ricardo Gazzola Zen •

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

E-mail: paulozen@ufcsa.edu.br

Artículo recibido en 22/06/09; revisado recibido en 23/09/09; aceptado en 30/12/09.

(CHSCPA), RS, Brasil. El diagnóstico de OAVS fue hecho con base en datos clínicos (examen físico y resultados de exámenes complementarios como rayos-X de la espina), considerando los criterios adoptados por Strömmland et al¹¹ (esto es, características en ≥ 2 de las áreas oro-cráneo-facial, ocular, auricular, y vertebral) y Digilio et al¹² (esto es, presencia de por lo menos dos de los siguientes hallazgos: microtia unilateral, hipoplasia mandibular unilateral, dermóide epibulbar uni- o bilateral o malformaciones vertebrales). Los pacientes que llenaron esos criterios fueron sometidos a un análisis citogenético a través del cariotipo con bandeamiento GTG en alta resolución (≥ 550 bandas) y hibridización fluorescente *in situ* (FISH) para microdelección 22q11.2 utilizando la sonda DiGeorge/VCFS Region (TUPLE 1) (Vysis, Abbott Molecular Inc.). El diagnóstico cardíaco fue hecho con base en los resultados de la ecocardiografía y, en la mayoría de los casos, confirmado a través de la descripción quirúrgica y/o cateterización cardíaca. El test exacto de Fisher ($P < 0,05$) fue usado para el análisis estadístico. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

Resultados

Durante el período de un año y cuatro meses, 330 pacientes fueron hospitalizados por primera vez en la UTI cardiopediátrica. Treinta de esos pacientes no participaron del estudio debido al hecho de presentar cardiopatías severas que llevaron a la muerte; tener alta hospitalaria antes de la aplicación del consentimiento informado, o porque los padres optaron por no consentir. De los 300 pacientes que constituyeron la muestra final, el EOAV fue verificado en tres casos (1%). Sus características clínicas son mostradas en la Tabla 1 y Figura 1. Ningún paciente presentaba la microdelección 22q11.2 o cualquier otra anomalía cromosómica detectable.

Discusión

Hay tres relatos en la literatura sobre la frecuencia del EOAV en pacientes con DCC. Pradat²³ evaluó una muestra de 397 niños suecos con cardiopatías graves y por lo menos una malformación no-cardíaca. Pacientes con anomalía cromosómica conocida no fueron incluidos en este estudio y el autor encontró EOAV en dos pacientes (0,5%). Meberg et al²⁴ estudiaron una muestra de 360 pacientes noruegos con DCC diagnosticado entre 35.218 nacidos vivos durante un período de 15 años. Todos fueron clínicamente investigados de acuerdo con un protocolo estándar, siendo los casos sospechosos de DCC investigados más extensamente y encaminados a la ecocardiografía. El EOAV fue descrito en un paciente (0,3%). Güçer et al²⁵ evaluaron autopsias de pacientes turcos nacidos vivos y diagnosticados con DCC durante un período de 26 años. De 305 casos revisados, el EOAV fue identificado en solamente un paciente (0,3%).

Estas cohortes investigadas eran bastante heterogéneas y diferentes de aquella evaluada por nosotros. Los criterios de selección adoptados fueron variables y incorporaron, en algunos casos, la exclusión de individuos con anomalías cromosómicas o la inclusión apenas de los pacientes con anomalías extracardíacas asociadas²³. Las poblaciones estudiadas también fueron diferentes. Meberg et al²⁴, por

Tabla 1 - Hallazgos clínicos observados en los pacientes con espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) de nuestro estudio

| Características clínicas | Pacientes * | | |
|---|-------------|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 |
| Sexo | M | M | M |
| Edad | 11m | 2m | 2m |
| Criterios EOAV | | | |
| - Strömmland et al. (2007) ⁵ | 3/4 | 2/4 | 4/4 |
| - Digilio et al. (2008) ⁴ | 3/4 | 2/4 | 3/4 |
| Hipotonía | + | | + |
| Retardo del crecimiento | + | + | + |
| Hipoplasia unilateral mandibular | + | + | + |
| Parálisis facial | | + | + |
| Ranuras palpebrales oblicuas | + | | |
| Telecanto | + | + | |
| Atresia coanal | + | | |
| Fisura labial y palatal | | + | |
| Paladar alto | + | | |
| Lengua Hipoplásica | | | + |
| Microretrognatia | | + | |
| Coloboma de párpado superior | | | + |
| Dermóide Epibulbar | | | + |
| Fistulas pre-auriculares | | | + |
| Apéndice cutáneo pre-auricular | | + | + |
| Agenesia del conducto auditivo | | + | |
| Microtia unilateral | + | + | |
| Orejas displásicas | | | + |
| Atresia de esófago | | + | |
| Fistula Traqueoesofágica | | + | |
| Laringotraqueomalacia | | + | |
| Anomalías radiales | | | + |
| Anomalías cervico-vertebrales | + | | + |
| Malformaciones en la costilla | | + | + |
| Bazo accesorio | + | | |
| Defecto cardíaco congénito | + | + | + |
| AP + DSV | + | | |
| Cor triatriatum | | + | |
| DVEVE | | | + |

* Corresponden a los pacientes de la Figura 1; M: masculino; m: meses; AP + DSV: atresia pulmonar asociada a la defecto septal ventricular; DVEVI: doble vía de entrada del VI.

ejemplo, evaluaron pacientes diagnosticados con DCC en una muestra consecutiva de nacidos vivos, en cuanto Güçer et al²⁵ estudiaron apenas los individuos con un DCC que fueron sometidos a la autopsia. Diferentemente de nuestro estudio, la gran mayoría de los otros estudios fue retrospectiva y ningún presentó una descripción de los criterios adoptados para el



Fig. 1 - Imagem frontal y lateral de pacientes con espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV): paciente 1 a los 11 meses de idade (atresia pulmonar asociada a la defecto septal ventricular), paciente 2 a los 2 meses de idade (cor triatriatum) y paciente 3 a los 2 meses de idade (dupla via de entrada ventricular esquerda). Note especialmente la hipoplasia mandibular unilateral (1 la 3), microtía (1 y 2), apéndice cutáneo pre-auricular (2 y 3), fissura labial (2) y pequeno coloboma de pálpebra superior (en el olho direito del paciente 3).

diagnóstico de EOAV. A pesar de todos esos aspectos, cuando comparamos la frecuencia del EOAV en nuestro estudio (1%) con la de los otros (variando de 0,3 a 0,5%), no encontramos una diferencia estadística entre ellos.

Los DCC descriptos en el EOAV frecuentemente pertenecen al grupo de defectos del tipo conotruncal y septal. La tetralogía de Fallot y los defectos ventriculares septales son considerados las principales anomalías. Anomalías complejas como los defectos de lateralidad en la presencia de heterotaxia también son comunes^{12,16,17,20,26-28}. En nuestra serie, dos de tres pacientes presentaban un defecto cardíaco conotruncal, que consistía en un defecto septal ventricular asociado con atresia pulmonar (paciente 1) y una doble vía de entrada del ventrículo izquierdo (paciente 3). Este último representa, según nuestro conocimiento, la primera descripción de un paciente con ambos EOAV y este defecto cardíaco. Similarmente, no existen trabajos anteriores de individuos con EOAV y color triatriatum, la anomalía cardíaca adicional observada en nuestra muestra (paciente 2). Ese paciente presentó la forma “clásica” de color triatriatum, o sea, una cámara accesoria se ligaba directamente al atrio izquierdo y recibe las venas pulmonares con egreso a través de la abertura de la “membrana”. Es interesante notar que la falla embrionaria que lleva a la anomalía color triatriatum parece ser similar a aquella observada en el retorno venoso pulmonar anómalo²⁹, un tipo de anomalía cardíaca asociada de forma significativa al EOAV¹². Algunos autores acreditan que la mayor frecuencia de defectos cardíacos conotruncales

en pacientes con EOAV puede estar relacionada con una anomalía en la migración de células de cresta neural, lo que explicaría la presencia de otros hallazgos cráneo-faciales, observados en el síndrome como anomalías de la cara, ojos y orejas^{9,30}.

Todos los pacientes con EOAV de nuestra muestra murieron antes del final del segundo año de vida, dos de ellos (pacientes 1 y 3) debido a las complicaciones directamente relacionadas con sus DCC. Es sabido que estos defectos representan la principal causa de muerte de pacientes con EOAV, la cual normalmente ocurre en los primeros años de vida^{13,17,19}, hecho también verificado en nuestra serie. Sus muertes pueden estar relacionadas a la severidad de sus DCC, una vez que defectos conotruncales, por ejemplo, son frecuentes en el EOAV y están asociados con alta mortalidad².

Conclusiones

El EOAV parece ser una condición frecuente en pacientes con DCC. En nuestro estudio, su frecuencia fue similar, por ejemplo, a aquella del síndrome de la delección 22q11.2 (OMIM #188400/ #192430)⁸ (cerca de 2%), una enfermedad genética también altamente asociada a defectos cardíacos conotruncales³¹. Con todo, no podemos excluir la posibilidad de que la frecuencia del EOAV encontrada en nuestro estudio pueda haber sido influenciada por la baja tasa de detección pre-natal de DCC y por el acceso limitado de los pacientes con estos defectos a tratamientos médicos apropiados en nuestro medio³¹. Esos factores, asociados con la gravedad de muchos

defectos cardíacos encontrados en los pacientes con EOAV, pueden haber llevado a la subestimación de la frecuencia de esta enfermedad.

Nuestro estudio evaluó solamente pacientes con malformaciones cardíacas graves y necesidad de hospitalización en una UTI. Estudios prospectivos futuros con criterios de evaluación bien definidos y individuos con defectos leves y graves serán importantes para evaluar el papel del EOAV en el grupo general de pacientes con malformaciones cardíacas.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecerle a la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por la beca de estudios recibida.

Referencias

- Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (12): 1890-900.
- Acharya C, 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, Rollnick 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 abnormalities of the middle ear, inner ear and other organ systems. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1980; 16 (4): 303-31.
- 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.
- Greenwood RD, Rosenthal A, Sommer A, Wolff G, Craenen J. Cardiovascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome). *J Pediatr.* 1974; 85 (6): 816-8.
- 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.
- 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.
- Kumar A, Friedman JM, Taylor GP, Patterson MWH. Pattern of cardiac malformation in oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet.* 1993; 46 (4): 423-6.
- 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.
- 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.
- Pradat P. Noncardiac malformations at major congenital heart defects. *Pediatr Cardiol.* 1997; 18 (1): 11-8.
- 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.
- 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.
- Pierpont MEM, Moller JH, Gorlin RJ, Edwards JE. Congenital cardiac, pulmonary, and vascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia. *Pediatr Cardiol.* 1982; 2 (4): 297-302.
- Lisbôa RC, Mendez HMM, Paskulin GA. Síndrome de Goldenhar e variantes: relato de sete pacientes. *Rev AMRIGS.* 1987; 31: 265-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue financiado por la *Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre*, por la *University of Colorado Denver* y por la CAPES.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de Mestría de Rafael Fabiano Machado Rosa, Tatiana Roman, Giorgio Adriano Paskulin por la *Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA)*.