

11216 21
2ej

**ESPECTRO FACIOAURICULOVERTEBRAL Y FRECUENCIA DE
MALFORMACIONES ASOCIADAS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE POSTGRADO DE LA ESPECIALIDAD
DE GENETICA MEDICA**

PRESENTA

DRA: MONICA ELIZABETH QUINTANA GARCIA

**ASESORES DRA SONIA MARIA TERESA CANUN SERANO
DRA MARIA HORTENSIA VALDEZ DE LA TORRE**

MEXICO D.F 1999

27 46 4/9

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**ESPECTRO FACIOAURICULOVERTEBRAL Y FRECUENCIA DE
MALFORMACIONES ASOCIADAS**

ASESORES:

**DRA SONIA MARIA TERESA CANUN SERRANO JEFA DEL
DEPARTAMENTO DE GENETICA MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL
"DR MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**DRA MARIA HORTENSIA VALDEZ DE LA TORRE MEDICO ADSCRITO
AL DEPARTAMENTO DE GENETICA MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL
"DR MANUEL GEA GONZALEZ"**

AUTORIZACIONES

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA


DR. HECTOR VILLARREAL VELARDE
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION DE
INVESTIGACION


DRA MARIA DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS
DIRECTORA DE INVESTIGACION


DRA SONIA CANUN SERRANO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE GENETICA MEDICA

ÍNDICE

ANTECEDENTES	1
MARCO DE REFERENCIA	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
JUSTIFICACION	3
OBJETIVOS	3
HIPÓTESIS	3
DISEÑO	3
MATERIAL Y METODO	3
RESULTADOS	7
TABLAS (I-II-III-IV)	8
TABLAS (V-VI)	9
TABLAS (VII-VIII-IX)	10
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFÍA	13

ANTECEDENTES

En 1952 Goldenhar describió un síndrome que incluía apéndices preauriculares y dermoide epibulbar. Posteriormente, Gorlin en 1961 (1) describió un conjunto de malformaciones heterogéneas caracterizadas por anomalías en el desarrollo de estructuras faciales y vertebrales, tales como el pabellón auricular, los ojos, la cavidad oral y la mandíbula, así como anomalías vertebrales, renales y cardíacas las cuales forman parte de esta entidad. La displasia facioauriculovertebral también conocida como Espectro Facioauriculovertebral (FAV), Microsomía hemifacial (MHF), Síndrome del 1° y 2° arco branquiales o Síndrome de Goldenhar este último diferenciado por presentar además un dermoide epibulbar(1y2). El espectro facioauriculovertebral y sus variantes se han descrito como condiciones aisladas o como síndromes dependiendo de las anomalías asociadas (1). Se considera que la microsomía aislada o los apéndices preauriculares representan la manifestación mínima (3y4). Los defectos auriculares se clasifican de acuerdo a la clasificación clínica de Tanzer : Tipo I: anotia. Tipo II: microtia a) con atresia de conducto auditivo externo b) sin atresia de conducto auditivo externo. Tipo III: hipoplasia de tercio medio de la aurícula. Tipo IV: hipoplasia de tercio superior de la aurícula a) constreñida b) criptotia. Tipo V: oreja constreñida(3). La asimetría facial es la discrepancia cuantitativa en tamaño entre el lado izquierdo y derecho del macizo facial lo que clínicamente se expresa como microsomía hemifacial ocasionada por la hipoplasia mandibular ipsilateral o contralateral al pabellón auricular afectado (3y4). Murray y col 1982 hacen referencia a tres tipos de deformidad esquelética. Tipo I: Mandíbula y fosa glenoidea en miniatura con morfología normal. Tipo II: desplazamiento anterior y medial y Tipo III: ausencia completa de la rama y fosa glenoidea. Se ha observado la alteración del esqueleto axial vertebral, que usualmente esta limitado a la región cervical y ocasionalmente se afectan las vértebras torácicas, es raro que existan malformaciones a nivel de las costillas (5). Entre las malformaciones renales, se han referido con mayor frecuencia; la fusión renal, la agenesia renal, el reflujo vesicoureteral la obstrucción y duplicación ureteral y el riñón poliquistico (5y8). Las malformaciones cardíacas más comunes son la tetralogía de Fallot y los defectos septales ventriculares (10). Poswillo sugirió una frecuencia del espectro FAV de 1:3 500 nacimientos (1) Sin embargo la frecuencia más aceptada es la sugerida por Grabb de 1: 5 600, con una proporción de afectados del sexo masculino sobre el femenino de 3:2 (2).

Esta alteración se origina aproximadamente a los 30 a 45 días de la gestación con la formación del primer arco faríngeo (arco mandibular) que contribuye principalmente a la formación de las estructuras de la cara, ambas porciones mandibular y maxilar y los pabellones auriculares (7).

La mayoría de los casos son esporádicos y en los casos familiares la etiología más aceptada es la multifactorial. (11)

La ocurrencia de diferentes combinaciones y grados de severidad han sugerido que la microsomía hemifacial (MHF) y el Síndrome de Goldenhar sean causados por una alteración de la morfogénesis similar cuya patogenia es una interferencia en la condrogénesis que conduce a este fenotipo (7).

MARCO DE REFERENCIA

Existen pocos estudios prospectivos como el de Rollnick (1987) (5) donde se describen 294 pacientes con variabilidad fenotípica del espectro FAV. Se conoce que la frecuencia de la asimetría facial es de 20% a 65% (1y5) el dermoide epibulbar se presenta en el 50% a 65% (1) de los casos y se denomina Síndrome de Goldenhar (9), las malformaciones auriculares tienen una frecuencia del 65% (1) al 99% (5) donde se incluyen los apéndices preauriculares con una frecuencia de 40%, las alteraciones esqueléticas como son la platibasia, occipitalización del atlas, espina bífida, hemivertebras la anomalía de Kippel-Feil y la escoliosis se presenta con un 30%, esta última es la reportada más frecuentemente(5). Las malformaciones renales tales como la agenesia renal, doble uréter, ectopia renal, hidronefrosis e hidrouretero tienen una frecuencia del 1 al 10% aunque no ha sido bien definida (6)(8). Las malformaciones cardíacas como los defectos septales ventriculares y la tetralogía de Fallot tienen una frecuencia del 14 al 47% y son una causa significativa de morbimortalidad entre los pacientes con espectro FAV (10 y 14). También se conocen otras malformaciones asociadas al espectro FAV tales como paladar hendido fistulas traqueoesofágicas anomalías de manos y dedos e hipoplasia pulmonar (10).

En un estudio previo retrospectivo llevado a cabo en esta Institución por los mismos autores; se encontró que la microtia atresia unilateral se presentó con una frecuencia del 48%; las malformaciones renales se presentaron en el 1% y se trató de una agenesia renal unilateral, las malformaciones vertebrales se presentaron en el 10% de los casos, siendo la escoliosis la más frecuente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿LA GRAVEDAD DE LAS MALFORMACIONES FACIOAURICULARES INFLUYE PARA QUE SE PRESENTEN LAS MALFORMACIONES EN LOS OTROS SISTEMAS AFECTADOS Y CUAL ES LA FRECUENCIA DE ESTAS MALFORMACIONES ASOCIADAS?

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” se atiende un gran número de pacientes con malformaciones craneofaciales. Un grupo importante de estos pacientes tienen el diagnóstico de espectro FAV, por lo que se les realizan estudios radiológicos y ultrasonido renal para determinar la aparición de las malformaciones vertebrales y renales que se reportan en la literatura. Teniendo sólo los datos de un estudio retrospectivo en este hospital y no existiendo una casuística de la frecuencia con la que se presentan estas alteraciones en los pacientes que acuden a nuestro hospital en este trabajo se tratara de establecer la frecuencia de las alteraciones vertebrales, cardíacas y renales en los pacientes con espectro FAV y determinar la utilidad médica de los estudios que se les solicitan a los pacientes.

OBJETIVOS

- Determinar si existe correlación entre la gravedad de las malformaciones craneofaciales y la presencia y tipo de otras malformaciones en organos y sistemas diferentes.

HIPÓTESIS

H1: Si realmente el grado de malformaciones craneofaciales se correlacionan con la frecuencia de malformaciones a otro nivel; entonces a mayor severidad de las malformaciones craneofaciales mayor prevalencia de malformaciones vertebrales, renales y cardíacas.

DISEÑO

Un estudio de tipo descriptivo, abierto, observacional, prospectivo y transversal.

MATERIAL Y METODO

Se tomará como muestra a la población de pacientes que acudan a la consulta externa de Genética Médica durante 1998. Y con diagnóstico de microtia atresia del conducto auditivo externo y/o microsomía hemifacial.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de microtia atresia y/o microsomía hemifacial

Criterios de exclusión:

Pacientes que clínicamente no tengan espectro facioauriculovertebral.

Pacientes que no deseen participar en el estudio

Criterios de eliminación

Pacientes que no cuenten con estudio radiológico de columna vertebral , ultrasonido renal, valoración cardiovascular.

VARIABLES

Independientes

Edad

Sexo

Dependientes

Asimetría Facial (presente o ausente)

Hipoplasia mandibular bilateral, unilateral

Microtia atresia Tipo I, II, III, IV y V según clasificación de Tanzer

Macrostoma

Apéndices preauriculares

Dermoide epibulbar

Hemivértebras, escoliosis, fusión de vértebras.

Malformaciones renales

Malformaciones cardíacas

Otras malformaciones

PARÁMETROS DE MEDICIÓN

Escala nominal, presencia o ausencia de malformaciones.

Los datos serán obtenidos através de un médico residente de la especialidad de genética médica mediante la revisión clínica de los pacientes, los estudios radiológicos y el ultrasonido renal por un especialista y por el cardiólogo en caso de sospecharse la presencia de alteración cardíaca.

CRONOGRAMA

Fecha de inicio 01-03-98 Fecha de terminación: 31-02- 99

A	X	1.- Revisión bibliográfica (1mes)
C	XX	2.- Elaboración del protocolo (2meses)
T	XXXXXX	3.- Captación de la información (6 meses)
I	X	4.- Procesamiento y análisis de datos (2 meses)
V	X	5.- Elaboración del informe técnico final (1mes)
I	X	6.- Divulgación de los resultados (1 mes)
D	M A M J J A S O N D E	

RECURSOS

Humanos :

Investigadores responsables
Dra Sonia Canún Serrano
Dra Ma. Hortensia Valdéz de la Torre
Investigadores asociados
Dr Gerardo Perdigón Castañeda
Dr German Gómez Briseño
Investigador Principal
Dra Mónica Quintana García

Materiales:

Hojas tabuladas, lápices y plumas

Estudio radiológico de columna vertebral en proyección AP y lateral, Ultrasonido renal y electrocardiograma y ecocardiograma.

Los estudios que se solicitaran a los pacientes son parte de la rutina por lo cual no se incurre a un gasto adicional.

VALIDACIÓN DE DATOS

Mediante gráficas de barra y porcentaje

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y se considera, de acuerdo al artículo 27, párrafo III, como investigación sin riesgo.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 216 pacientes de los cuales solo se incluyeron 74 ya que los restantes 132 no contaban con el estudio radiológico, el ultrasonido renal y/o la valoración por el cardiólogo.

La relación del sexo de los individuos de este estudio se muestra en la tabla I en la cual no encontramos diferencia y se muestra una proporción semejante.

La asimetría facial (Tabla II) estuvo presente en el 89.1%, con una mayor frecuencia en el sexo femenino (50%) y en el masculino (39.1%), también la hipoplasia mandibular fue más frecuente en el sexo femenino (45.9%) que en el sexo masculino (37.8%) en ambos grupos en forma unilateral y con predominio del lado derecho (Tabla III). La microtia unilateral y bilateral se observó en 66 pacientes en total correspondiendo el 44.5% al sexo femenino y el 41.8% al masculino siendo más frecuente el lado derecho, la frecuencia de individuos con microtia bilateral fue del 4% (Tabla IV). En el 22.9% (17 paciente) se observaron la presencia de apéndices preauriculares. El dermoide epibulbar se encontró en el 9.4% de los pacientes con predominio del sexo femenino y el macrostoma con una frecuencia del 10.8% con igual proporción de sexos y siendo el lado afectado ipsilateral a la microtia; (Tabla V).

Las malformaciones vertebrales se describen (Tabla VI) donde se muestra una frecuencia del 22.9%, las malformaciones más frecuentes son la fusión de vértebras cervicales y escoliosis. También en 2 casos se observaron alteraciones costales. Las malformaciones renales se encontraron en el 2.7% (Tabla VII) y las malformaciones cardíacas en el 4% sólo se presentaron en el sexo femenino (Tabla VIII).

Otro tipo de malformaciones asociadas al espectro fueron el labio hendido con y sin paladar hendido en el 6.7% de los casos, con predominio del sexo masculino, el paladar hendido en el 2.6% de los casos, la micrognatia en el 5.4%, la parálisis facial en el 4%, la implantación baja de pulgar del 4% de los casos y la polidactilia en el 1.3% igualmente agenesia de pulmon en el 1.3%. (Tabla IX).

TABLA I

DISTRIBUCION POR SEXOS

MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
36	38	74

TABLA II

ASIMETRIA FACIAL

ASIMETRIA FACIAL	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
UNILATERAL DER	18	23	41	
IZQ	8	11	19	
BILATERAL	3	3	6	
TOTAL	29	37	66	89.1

TABLA III

HIPOPLASIA MANDIBULAR

	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
UNILATERAL	18	20	38	
DER	9	13	22	
IZQ				
BILATERAL	1	1	2	
TOTAL	28	34	62	83.7

TABLA IV

MICROTIA

	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
I		2	2
UNIL	II	25	29
	III	4	1
	IV		1
	V	1	
			1
BILATE RAL	II	1	1
	III	2	2

Clasificacion de Tanzer 1985

TABLA V

MALFORMACIONES ASOCIADAS

MALFORMACION	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
DERMOIDE	1	6	7	9.4
APENDICES PREAURICULARES	10	7	17	22.9
MACROSTOMIA	3	5	8	10.4

TABLA VI.

MALFORMACIONES VERTEBRALES

TIPO DE MALFOR- MACION %	SEXO		TOTAL FEMENINO
	MASCULINO	FEMENINO	
CUERPOS VERTEBRALES SUPERNUMERA- RIOS		1	1
FUSIÓN DE VERTEBRALES CERVICALES	3	3	6
ESPIÑA BÍFIDA CERVICAL Y TORÁCICA	1		1
ESCOLIOSIS		3	3
XIFOSIS, ROTO- ESCOLIOSIS	1		1
ESCOLIOSIS, HEMIVERTEBRAS	1		1
HEMIVERTEBRAS	1	1	2
ESCOLIOSIS, FUSIÓN DE VERT CERVICALES		1	1
HENDIDURA L5		1	1
TOTAL	7	10	17 22.9%

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA VII

MALFORMACIONES RENALES

TIPO DE MALFORMACIÓN	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
HIPOPLASIA RENAL		1	1	1.3
RINÓN ECTOPICO Y FUSIONADO		1	1	1.3

TABLA VIII

MALFORMACIONES CARDIACAS

TIPO DE MALFORMACIÓN	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
BRDHH*	1		1	1.3
PROLAPSO DE VÁLVULA MITRAL		1	1	1.3
PCA**		1	1	1.3

BLOQUEO DE RAMA DERECHA DE HAZ DE HIS
 PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO

TABLA IX

OTRAS MALFORMACIONES

TIPO DE MALFORMACIÓN	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
LABIO PALADAR HENDIDO	4	1	5	
ALTERACIONES RADIALES		3	3	
PARALISIS FACIAL		3	3	
MICROGNATIA	2	1	3	
PALADAR HENDIDO	1	1	2	
AGENESIA DE PULMON	1		1	
TOTAL	8	9	17	22.9%

DISCUSIÓN

En el presente trabajo no se observó predominio de sexo como ha sido referido en la literatura(5) en que el sexo que se afecta con más frecuencia es el masculino, sin embargo, es posible que al aplicar los criterios de selección haya existido un sesgo en la muestra, ya que, la mayoría de los pacientes acuden al departamento de cirugía plástica buscando mejoría estética, lo que pudo haber elevado un buen número de pacientes masculinos se negaran al tratamiento quirúrgico.

En este trabajo encontramos la microtia aislada en el 6.7% en forma unilateral siendo el lado derecho el más afectado, en forma bilateral en el 1.3% y asociada a las otras malformaciones en un 91.8% dato que concuerda con lo reportado por Rollnick en un estudio de 294 individuos donde reporta una frecuencia del 99% (5) siendo la microtia con atresia de conducto auditivo externo el tipo más frecuente.

La asimetría facial fue el dato clínico que se encontró con mayor frecuencia 89.1% y como se ha referido en la literatura puede no ser aparente en niños y haciéndose evidente con el crecimiento, se presenta con una variación del 20 al 65% (13) Debido a la edad encontramos un gran número de pacientes con asimetría ya que la mayoría sobrepasaba la primera infancia, los apéndices preauriculares localizados sobre la línea trago-oral se encontraron con una frecuencia del 22.9% y en algunos casos sólo hubo apéndices sin estar asociados a microtia. La macrostomia se presenta en el 35 % (13) de los pacientes con espectro FAV, en este estudio se observó en el 10.8% de los casos, se encontró más afectado el lado ipsilateral a la microtia y a la hipoplasia mandibular y con igual proporción en ambos sexos.

Las malformaciones vertebrales que se encontraron con mayor frecuencia fueron la fusión de vértebras cervicales y la escoliosis, las cuales se reportan en la literatura con una frecuencia del 20 al 35% (5) en este estudio encontramos una frecuencia total del 22.9% de las malformaciones vertebrales que son datos similares a los reportados en la literatura. También observamos en dos pacientes alteraciones costales como costillas cervicales e hipoplasia de costilla numero 12 existen pocos datos en relación a este tipo de hallazgos en la literatura (7).

Las malformaciones renales de las cuales se ha observado una frecuencia del 5 al 10% dependo de las series publicadas (5y6) en este estudio se encontraron con una frecuencia del 2.6% que es menor a lo referido en la literatura y se presentaron sólo en el sexo femenino.

Las malformaciones cardiacas se encontraron en este estudio en el 4% de los casos y fueron prolapso de la válvula mitral, persistencia del conducto arterioso y un bloqueo de rama derecha del haz de His, no existe una lesión cardíaca característica y la frecuencia reportada varia del 4 al 58% (10- 14) que son datos similares a los reportados en este estudio.

Otras malformaciones congénitas encontradas en el presente trabajo fueron labio hendido con y sin paladar hendido con una frecuencia del 6.7% datos similares a lo reportado en la literatura donde las frecuencias son del 7 al 15% (5) coincidiendo en que el sexo mas afectado con mayor frecuencia es el masculino y el paladar hendido se encontró en el 2.6% sin predilección por sexo y del cual no existe una frecuencia informada en la literatura(13). Otras malformaciones encontradas en este grupo de pacientes fueron la parálisis facial solamente del VII par craneal en el 4% de los casos, la micrognatia se presentó en el 5.4% de

los casos. Alteraciones radiales como la hipoplasia del pulgar se observaron en el 4% de los casos esto se ha referido en la literatura aunque no se conoce la frecuencia exacta. La agenesia de pulmón y la polidactilia se observaron con una frecuencia de 1.3% en cada caso y se ha mencionado en la literatura, el reporte de un caso con hipoplasia de pulmón (10).

CONCLUSIONES

Independientemente de la gravedad de las características craneofaciales, otras malformaciones pueden estar asociadas por lo que se considera conveniente que el paciente se realice los estudios de gabinete para un diagnóstico integral que influya en el pronóstico ya que se modificara de acuerdo a las complicaciones.

Finalmente se enfatiza que:

- 1.- La asimetría facial es común y debe ser explorada en forma intencionada en todos los pacientes con microtia unilateral o bilateral.
- 2.- En pacientes con espectro FAV es frecuente encontrar otras malformaciones
- 3.- En estos pacientes las malformaciones vertebrales se asocian con mayor frecuencia por lo que es importante valorar tempranamente el tipo dar tratamiento oportuno. Así como la asociación de las malformaciones cardiacas y renales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gorlin J Robert. Syndromes of Head and Neck third edition 1990 pag 643-66. Oxford University Pree, Inc 1990.
- 2.- Elizabeth D Kay Dymorfogenesis of the mandibule zygoma, and middle ear ossicles in hemifacial microsomia and mandibulofacial dysostosis. *Am J Med Genet* 32:27-31 (1989)
- 3.-Mc Carthy Plastic Surgery Vol 3 the face pag 2095-99. ed W:B Saunder Company (1990)
- 4.- Mc Carthy Plastic Surgery vol 4 Cleft Lip and Palate and anomalies craniofacial pag 3055-70 de E:B Saunder Company (1990).
- 5.- Beverly R. Rollnick, Crelia I. Kaye, Komrad Nagatoshi, Walter Hauck and Alice O: Martin. Oculovertbral Dysplasia and variants: Phenotypic Characteristics of 294 patiens. *Am J of Medical Genet* 26:361-375. (1987).
- 6.-Ritchey ML, Norbechts, Huag C, Keating. MA Bloom D.A Urology Manifestation of Goldenhar Syndrome Urology 43 (1) 88-91 (1994).
- 7.-José Ignacio Rodríguez, José Palacios, and Pablo Lapuinzia, Severe Axial Anomalies in the oculoauriculo vertebral Goldenhar Complex. *Am J of Med Genet* 47:69-74 (1993).
- 8.-Horgan JE; Padwa BL; Labrie RA; Mulliken JB. OMENS-Plus: alaisis of craniofacial and extracraniofacial anomalies in hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofacial J. sep* 32 (5) 405-412 (1995)
- 9.-Leopoldo Zelante, Paolo Gasparini, Alessandro Castriota Scanderberg, Lucia Dimitri, Marco Criconia, and Robert Gorlin Goldenhar Complex: A Further Case With Uncommon Associated Anomalies.*Am J of Med Genet* 69:418-21 (1997).
- 10.-Mary Ella Mascia Pierpont, James H Moller Robert Gorlin, Jesse E. Edwards. Congenital Cardiac, Pulmonary, and Vascular Malformation in Oculoauriculovertebral Displasia. *Pediatric Cardiology* 2:297-302 (1982)
- 11.-Feingold M, Baum J. Goldenhar's syndrome. *Am J Dis Child* 32:136-38 (1978)
- 12.- John Harris, Bengt Källén, Elisabeth Robert. The epidemiology of anotia and microtia. *J Med Genet*; 33:809-813 (1996)
- 13.-- Cohen M.Michael, Jr. The Child with Multiple Birth Defects. 2° edition pag 172-177.Oxford University Press 1997
- 14.-Anil Kumar, J.M. Friedman, Glenn P. Taylor, and Michael W:H: Patterson. Pattern of Cardiac Malformation in Oculoauriculovertebral Spectrum. *Am J of Med Genet* 46:423-26 (1993)