

## Okulo-aurikulo-vertebral spektrumlu yedi vakanın değerlendirilmesi

Ercan Mihçı<sup>1</sup>, Şükran Taçoş<sup>2</sup>, Fırat Kardelen<sup>3</sup>, Yaşar Duranođlu<sup>4</sup>, Fırat Fişenk<sup>5</sup>

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Yardımcı Doçenti, <sup>4</sup>Oftalmoloji Doçenti, <sup>5</sup>Odyoloji Yardımcı Doçenti

**SUMMARY:** Mihçı E, Taçoş S, Kardelen F, Duranođlu Y, Fişenk F. (Department of Pediatrics, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey). The evaluation of seven patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 39-45.

Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS) describes a combination of congenital abnormalities including microtia, facial asymmetria, vertebral anomalies, epibulbar dermoids and lipodermoids. The patients with OAVS may present with minor or major abnormalities. OAVS is associated with different chromosome aberrations and different inheritance patterns, although in most cases no chromosome abnormality has been detected. In this report we review the clinical and laboratory findings of seven patients, with special emphasis on OAVS in follow-up.

*Key words:* oculo-auriculo-vertebral spectrum, epibulbar dermoid.

**ÖZET:** Okulo-Aurikulo-Vertebral Spektrum (OAVS) kulak anomalisi, fasiyal asimetri, vertebra anomalileri, gözde epibulber dermoid veya lipodermoid eşlik etmesi ile karakterize, konjenital anomaliler birlikteliğidir. OAVS'lu hastalar klinikte ağır anomaliler yanında daha hafif anomaliler ile de başvurabilir. OAVS'da farklı kromozom anomalileri ve kalıtım şekilleri bildirilmesine rağmen hastaların çoğunda herhangi bir kromozom anomalisi bulunmamaktadır. Bu yazıda OAVS tanısı alan yedi hastanın klinik ve laboratuvar bulguları gözden geçirilerek izlemde dikkat edilmesi gereken noktalar vurgulandı.

*Anahtar kelimeler:* okulo-aurikulo-vertebral spektrum, epibulber dermoid.

Okulo-aurikulo-vertebral spektrum (OAVS) birinci ve ikinci brankiyal arkdan gelişen yapıların sık görülen konjenital defektlerinden oluşur. Aynı zamanda Goldenhar sendromu olarak da isimlendirilir. Defektlerin oluşturduğu kraniyofasiyal anomaliler farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Kraniyofasiyal anomalilere iç ve dış kulak yolundaki gelişim kusuru, mandibular hipoplazi, oküler, kardiyak, vertebral, santral sinir sistemi anomalileri eşlik edebilir<sup>1,2</sup>. Maksiller, fasiyal kasların hipoplazisine mandibuler kemikte ramus ve kondil hipoplazisi ile oluşan temporomandibuler eklem hipoplazisi eşlik eder.

Okulo-aurikulo-vertebral spektrumda sık görülen kulak anomalileri: heliks gelişim anomalisi, preaurikuler tag ve/veya pitler, dış kulak yolu atrezisi, iç kulak yolu anomalileri ve sonucunda gelişen sağırlıktır. Preaurikuler tag

ve/veya pitler kulak ile ağız kenarı arasında sanal bir hat üzerinde yerleşirler ve ağız kenarı fasiyal kas hipoplazisinin olduğu tarafa çekilir. OAVS' de görülen göz anomalileri epibulber dermoid, lipodermoid, göz kapağında kolobom, strabismus ve mikroftalmidir. Sık görülen vertebra anomalileri servikal vertebrada hemivertebra veya hipoplazi dir. Ayrıca farklı vertebral anomaliler de eşlik edebilir. Kardiyovasküler ve genitoüriner anomalilerde bu spektrum içinde yer almaktadır<sup>3</sup>.

Hastaların büyük bir kısmı sporadiktir; fakat otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtımın görüldüğü ailevi vakalar bildirilmiştir. Ayrıca çeşitli kromozom sayı veya yapı anomalilerinin eşlik ettiği hastalar da bildirilmiştir<sup>4,5</sup>.

Bu makalede Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na

1998-2002 yılları arasında getirilen OAVS tanısı alan yedi hasta sunulmuştur.

### Vakaların Takdimi

#### Vaka 1

Yedi aylık erkek hasta, aralarında akrabalık olmayan anne-babanın birinci çocuğu. Sağ kulak önünde anormallikler ile birlikte kalpte üfürüm saptanması nedeniyle hastanemize gönderildi. Fizik muayenesinde burun kökü basık, sağ kulak önünde tag, bilateral epikantus, mezokardiyak odakta 1-2/6. sistolik üfürüm ve ikinci seste sabit çiftleşme vardı. Her iki elde birinci parmak

proksimal yerleşimliydi ve ayrıca Tablo I'deki bulgular vardı. Göz muayenesinde sağda lipodermoid görüldü (Şekil 1). Ekokardiyo-grafisinde sekundum atriyoseptal defekt (ASD) ve ventriküloseptal defekt (VSD) bulundu. Vertebra grafisi ve renal ultrasonografi bulguları normaldi. Karyotip analizi 46, XY bulundu. Kulak muayenesinde işitme kaybı yoktu. Bu bulgularla OAVS tanısı kondu.

#### Vaka 2

Seksen günlük erkek hasta her iki dış kulak yolunda yapısal anormallikler ve yarık damak

**Tablo I.** Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	Vaka no.						
	1	2	3	4	5	6	7
<b>Major bulgular</b>							
<b>Fasiyal</b>							
Malar hipoplazi	+	+	+	+	+	+	+
Maksiller hipoplazi	+	+	+	+	+	+	+
Makrostomi	-	+	+	+	+	-	+
Fasiyal kaslarda hipoplazi	+	+	+	+	+	+	+
Depressor anguli oris hipoplazi	-	+	+	+	+	-	+
<b>Kulak</b>							
Mikrotia	-	+	+	+	+	-	+
Preaurikular tag/pit	+	+	+	+	+	+	+
Ağız kenarından tragusa lineer hat	-	+	+	+	+	-	+
Sağrılıkla birlikte orta kulak yolu anomalisi	-	+	+	-	+	-	+
<b>Vertebra</b>							
Vertebra hipoplazisi veya hemivertebra	N	+	+	+	N	+	+
<b>Minor anomaliler</b>							
<b>Göz</b>							
Epibulber dermoid	-	-	-	+	+	+	-
Lipodermoid	+	-	+	-	-	-	-
Göz kapağında kolobom	-	-	-	-	-	-	-
Strabismus	-	-	-	-	-	-	-
Mikroftalmi	-	-	-	-	-	-	-
<b>Kulak</b>							
İç kulak yolu anomalisi/sağrılık	-	+	+	+	+	-	+
Yarık damak/dudak	-	+	-	-	-	-	-
<b>Kardiyak</b>							
VSD	+	-	-	+	-	-	-
PDA	-	-	+	+	-	-	-
Fallot tetralojisi	-	-	-	-	-	-	-
ASD	+	+	+	+	-	-	-
Aort koarktasyonu	-	-	-	-	-	-	-
<b>Genitoüriner sistem anomalisi</b>							
Renal agenezi	-	-	-	+	-	-	-
Ektopik ve/veya füzyon olan böbrek	-	-	-	-	-	-	-
Veziköüretal reflü	-	-	+	-	-	-	-
Üreteropelvik darlık	-	-	+	-	-	-	-
Üreteral duplikasyon	-	-	-	-	-	-	-
Multistik displastik böbrek	-	-	+	-	-	-	+
<b>SSS anomalisi</b>							
	-	-	+	-	-	-	-



Şekil 1. Sağ gözde lipodermoid ve kulak öntü tag (Vaka 1).



Şekil 2. Dış kulak yolu atrezisi ve fasiyal asimetri (Vaka 2).

bulunması nedeniyle hastanemize gönderildi. Aralarında akrabalık olmayan anne-babanın ikinci çocukları. Düzenli prenatal izlemi yoktu. Doğum ağırlığı 3700 gr idi. Fizik muayenesinde fasiyal asimetrisi, makrostomi, her iki dış kulak yolu atrezik ve heliksler hipoplazik ve deforme idi (Şekil 2). İkinci seste sabit çiftleşmesi ve umbilikal hernisi vardı. Ayrıca Tablo 1'deki bulgular eşlik etmekteydi. Ekokardiyografisinde sekundum ASD bulundu. Vertebra grafisinde

5-6-7. servikal ve 1-2. torakal vertebralarda spina bifida okkulta saptandı. Orta ve iç kulak yolunu değerlendirmek amacıyla çekilen tomografisinde her iki tarafta kohlea ve semisirküler kanal izlenmemekteydi. Her iki kulakta kemikçikler ve sağda dış kulak yolu yoktu. Kraniyal tomografisi ve renal ultrasonografisi normaldi. Hastaya ameliyat yaşına kadar yarık damağına yönelik protez takıldı. İşitsel fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılan BİUP (Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeli) incelemesinde bilateral orta-ağır derecede işitme kaybı bulundu. İşitme aleti takıldı. Karyotipi 46, XY idi. Göz muayenesi normaldi. Bu bulgularla OAVS tanısı kondu.

### Vaka 3

Üç aylık erkek hastadan her iki kulaktaki yapısal anomaliler, anormal gelişim gösteren çene ve ağız yapısı nedeniyle konsültasyon istendi. Aralarında akrabalık olmayan anne-babanın ikinci çocukları. Zamanında 2870 gr ağırlığında, 52 cm boyunda doğduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde her iki kulakta heliks gelişim kusuru vardı ve ayrıca sağda dış kulak yolu atrezikti (Şekil 3). Retromikrognati ve glossoptozisi vardı. Mezokardiak odakta ikinci seste sabit çiftleşme vardı. Ayrıca Tablo 1'deki bulgular eşlik etmekteydi. Ekokardiyografisinde sekundum ASD ve patent duktus arteriosus (PDA) bulundu. Vertebra grafisinde ikinci torakalde hemivertebra görüldü. Renal ultrasonografisinde solda pelvikalisijel dilatasyon, üretero pelvik darlık, sağ böbrek normal boyutlarda saptandı. Orta ve iç kulak yolunu değerlendirmek amacıyla çekilen temporal kemik tomografisinde mandibula hipoplazik, sol mandibula ramusu



Şekil 3. Mikrognati ve atrezik dış kulak yolu (Vaka 3).

aplazik bulundu. Sol iç kulak yolu doğal, sağ kulak kemikçikleri malpoze ve malfüzeydi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) sağ kuadrigeminal sistern yerleşimli 5 mm çaplı lipom vardı (Şekil 4). İşitsel fonksiyonları değerlendirmek için yapılan BİUP'ünde sağ kulakta ileri derecede işitme kaybı bulundu. Göz muayenesinde solda lipodermoid vardı. Karyotipi 46, XY bulundu. Üreteropelvik darlık için ameliyat edildi. Hastaya tüm bulguları ile OAVS tanısı kondu.

#### Vaka 4

On üç aylık erkek hasta, aralarında akrabalık olmayan anne-babanın birinci çocukları, dismorfik bulguları değerlendirilmek üzere hastanemize gönderildi. Düzenli prenatal ultrasonografi izlemi yapıldığı ve normal bir gebelikten, zamanında 2900 gr ağırlığında, 50 cm boyunda doğduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde fasiyal asimetri, her iki kulakta heliks yapı ve yerleşim kusuru vardı. Sol kulak küçük ve önünde tag, sağ kulak düşük ve heliks gelişim kusuru vardı (Şekil 5). Sol gözde epibulber dermoid vardı. Tablo I'deki bulgular eşlik etmekteydi. Mezokardiyak odakta 2/6. dereceden sistolik üfürümü vardı. Ekokardiyoğrafisinde subaortik VSD, sekundum ASD ve PDA gösterildi. Vertebra grafisinde servikal 2-3-4-5'de spina bifida okkulta, 6-7. servikal de hemivertebrada vardı (Şekil 6). Kraniyal tomografisi normaldi. Renal ultrasonografisinde sağ böbrek normal, sol böbrek agenezikti. İşitsel fonksiyonları değerlendirmek için BİUP yapıldı;



Şekil 4. Sağ kuadrigeminal sistern yerleşimli lipom (Vaka 3).



Şekil 5. Fasiyal asimetri, sol kulak önü tag (Vaka 4).



Şekil 6. Servikal 2-3-4-5. vertebrada spina bifida okkulta, 6-7. servikalde hemivertebrada (Vaka 4).

sol kulakta ileri derece, sağ kulakta orta derecede işitme kaybı gösterildi. İşitme aleti takılması planlandı. Karyotipi 46, XY bulundu. Hastaya bulguları ile OAVS tanısı kondu.

#### Vaka 5

İki buçuk yaşında erkek hasta, aralarında akrabalık olmayan anne-babanın dördüncü çocuğu. Fasiyal asimetri ve sağ gözde şişlik nedeniyle getirildi. Düzenli prenatal ultrasonografi izlemi yapılmadığı; zamanında 2750 gr ağırlığında doğduğu; doğduğunda fasiyal asimetrisi ve kulak anomalisi fark edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde fasiyal asimetri,



sağ gözde epibulber dermoid, burun üstünde fistül ağzı; sağ kulakta heliks gelişim kusuru ve dış kulak yolunda atrezi; bilateral kulak önü tag ve yüzün sağ tarafında hipoplazi vardı (Şekil 7) Ayrıca Tablo 1'deki bulgular eşlik etmekteydi. Ekokardiyografisi normaldi. İşitsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla yapılan BİUP'sinde sağda ileri derecede işitme kaybı bulundu. Renal ultrasonografisinde sağ böbrek normal ekojenite ve büyüklükte, sol böbrek orta üst kesiminde yaklaşık 4 mm büyüklüğünde kaliksiyel yerleşimli taş vardı. Hastaya bulguları ile OAVS tanısı kondu.

#### Vaka 6

Üç yaşında kız hasta bayılma şikayeti ile getirildiği pediatri nöroloji bilim dalından konsülte edildi. Aralarında akrabalık olmayan anne-babanın ikinci çocukları. Anneye gebeliği süresince düzenli ultrasonografi izlemi yapılmış ve normal bir gebelik olduğu söylenmiş. Annenin son adet tarihine göre 35-36. gebelik haftasında vajinal yolla 1250 gr ağırlığında doğduğu, boy ve baş çevresinin bilinmediği; doğduğunda sağ kulak önünde tag ve fasiyal asimetrisi olduğu öğrenildi. Hastanın aile hikayesinde benzer bulguları olan birey yoktu. Fizik muayenesinde sağda fasiyal asimetri, kulak önünde tag ve gözde epibulber dermoid vardı (Şekil 8). Karın duvarı sağ yanında 2x3 cm



Şekil 7. Vaka 5'in beş yaşındaki fotoğrafı: fasiyal asimetri, sağ kulakta heliks anomalisi.



Şekil 8. Sağ gözde epibulber dermoid, sağ kulak önü tag (Vaka 6).

boyutlarında kapiller hemanjiom vardı. Renal ultrasonografisi normal sınırlardaydı. Vertebra grafisinde yedinci servikal vertebrada ve torakal 1-2-3. vertebrada spina bifida okkulta vardı. BİUP'si her iki kulakta normaldi. Kranial MRG ve ekokardiyografisi normal sınırlarda bulundu. Karyotipi 46,XX idi. Hastaya bu bulgularla OAVS tanısı kondu.

#### Vaka 7

50 günlük kız hastadan sağ böbrekte multistik displazi ve fasiyal anomali saptanması nedeniyle konsültasyon istendi. Aralarında akrabalık olmayan anne-babanın ikinci çocukları. Zamanında, 3400 gr ağırlığında ve 50 cm boyunda doğduğu; sol kulakta gelişim kusuru saptandığı öğrenildi. Aile hikayesinde benzer bulguları olan birey yoktu. Fizik muayenesinde solda fasiyal asimetri, makrostomi, sol dış kulak yolunda atrezi, heliks anomalisi, ileri derecede düşük kulak ve tag vardı (Şekil 9). Vertebra grafisinde açıklığı torakal bölgede sola, lumbal bölgede sağa bakan skolyoz ve 12. torakal vertebrada hemivertebrada vardı (Şekil 10). BİUP'si sonucunda sol kulakta ileri derecede işitme kaybı vardı. Temporal tomografide solda orta kulakta hipoplazi ve kemiklerde anomaliler saptandı. Kromozom analizi 46,XX idi. Hastaya bu bulgular ile OAVS tanısı kondu.



Şekil 9. Sol dış kulak yolu atrezi ve düşük kulak (Vaka 7).



Şekil 10. Torakal bölgede sola, lumbal bölgede sağa bakan skolyoz ve 12. torakal vertebrada hemivertebra (Vaka 7).

### Tartışma

Okulo-aurikulo-vertebral spektrum yaklaşık 56000'de bir sıklıkla görülür<sup>6</sup>. Görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık gösterir, örneğin Kuzey İrlanda'da prevalansının en az 45.000'de bir olduğu bildirilmiştir<sup>7</sup>. Tanı dış, orta veya iç kulak yolu gelişim kusuru, epibulber dermoid, fasiyal ve vertebral anomalilerin bulunması ile

konulur. Anomaliler embriyonal birinci ve ikinci brankiyal arkın gelişim kusurundan kaynaklanmaktadır. Bundan dolayı OAVS'ye birinci ve ikinci brankiyal ark sendromu adı da kullanılmıştır. OAVS'de görülen anomalilerin spektrumunu açıklamayı amaçlayan çeşitli patogenetik teoriler vardır. Örneğin Opitz<sup>8</sup> OAVS'nin bir nöral krest patolojisi olduğunu ileri sürmüştür. Nöral krest patolojisi tanımı içinde nöral migrasyon, büyüme ve farklılaşma kusurları vardır. OAVS'deki anomalilerin büyük bir kısmını migrasyon hücreleri veya migrasyon öncesi farklılaşan hücre popülasyonundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu teorisinin OAVS'un gelişimini açıklamadığına inanan Russel ve arkadaşları<sup>9</sup> mezodermin, ektoderm ve endodermdaki farklı hücre popülasyonlarını etkileyerek OAVS'daki malformasyonların oluşabileceğini ileri sürmüştür. Buna örnek olarak trakea ve ösefagus mukozal membranının gelişimindeki mezodermin endoderm üzerindeki düzenleyici rolü gösterilerek mezodermin patogenezdaki rolünü vurgulamak amacıyla anomalilerin birlikteliğine "aksiyal mesodermal displazi sekans" adı konması önerilmiştir.

Son zamanlarda vertebra "homeobox" genlerinin embriyonal dokularda eksprese olduğu gösterilmiştir. Bu genler morfogenez esnasında epiteliyal-mesenkimal etkileşimi sağlamaktadır. Bu etkileşim kraniyofasiyal yapılar, ekstremiteler ve kardiyak gelişimi de içine alan bütünü etkilemektedir. "Homeobox" genlerinin belirli bir sınıftan olan Msx genlerinin çeşitli kraniyofasiyal yapıların oluşmasına neden olan birinci brakiyal arkın ektoderm-mezankim farklılaşmasında önemli olduğu bulunmuştur. Msx genleri etkilenen farelerde birinci brakiyal arktan kaynaklanan major anomaliler geliştiği gösterilmiştir<sup>10</sup>. Hastalardaki farklı klinik bulgular, bunları oluşturan genlerin fonksiyonlarının kısmi azlığına neden olan mutasyonların, inkomplet penetransı sonucunda gelişmiş olabilir. Sunduğumuz yedi hastanın dördünde (%57.1) kardiyak anomali vardı. Literatürde kardiyak anomali görülme sıklığı %5-58 arası oranlarda bildirilmiştir. Literatürde bildirilen OAVS'li vakaların yarısından fazlasında görülen kardiyak anomali VSD ve Fallot tetralojisi iken, hastalarımızın ikisinde VSD (%28.5) vardı<sup>11,12</sup>. Fallot tetralojili hasta yoktu. En sık görülen kardiyak anomali %57.1 ile (dört hastada) ASD idi.

OAVS'ye eşlik edebilen farklı kromozom sayı ve yapı anomalileri literatürde bildirilmiştir<sup>4</sup>. Vaka 5 dışında diğer hastalara kromozom analizi yapıldı ve normal bulundu. Literatürde<sup>12</sup> vertebra anomalisi hastaların %64'ünde bulunurken, hastalarımızın %71.2'sinde (beş hasta) vertebra anomalisi (spina bifida okkulta, hemivertebra, skolyoz) vardı.

Ayrırcı tanısı brakio-oto-renal sendrom (BOR), Townes-Brocks sendromu, Wildervanck sendromu, DiGeorge sekans, VATER assosiasyonu, CHARGE assosiasyonu, frontonasal displazi ile yapılmalıdır. Vaka 1 ve 5'de OAVS'un major bulgularından olan vertebra anomalisi yoktu. Ancak Vaka 1 ve 5'in fasiyal asimetrisi, göz bulgusu (lipodermoid), kalp anomalileri (VSD ve ASD) ve diğer klinik bulgular ayrırcı tanındaki sendromlarla uyumlu değildi. Vaka 5'deki burun üstünde fistül ağzı, kulak anomalisi ve kulak önü tag ve vaka 3'deki bilateral kulak gelişim kusuru, santral sinir sistemi lipomu frontonasal displazide de görülebilen bulgulardır. Ancak her iki hastamızda frontonasal displazide görülen hipertelorizm, iç kantusların yanlara yerleşimi yoktu. Ayrıca frontonasal displazide rastlanmayan fasiyal asimetri, epibulber dermoid (vaka 5), lipodermoid (Vaka 3) vardı.

Okulo-aurikulo-vertebral sepektrum ile birlikte hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, intra kranial dermoid kist gibi santral sinir sistemi anomalileri bildirilmiştir<sup>3</sup>. Üçüncü hastada kranial MRG'de görülen sağ kuadrigeminal sistern yerleşimli 5 mm çaplı lipom OAVS'de seyrek görülen santral sinir sistemi patolojisiydi. Vaka 7'deki multikistik displazi, kulak anomalisi, işitme azlığı, brakio-oto-renal sendrom (BOR)'ile uyumluydu; ancak fizik muayenede kulak önü pitler, boyunda brankiyal kist ve fistül ağzı olmaması BOR sendromu ile uyumlu değildi.

Bu spektrumdaki klinik bulgulara benzer bulgular oluşturan intrauterin dönemde A vitaminine ve diğer teratojenlerle karşılaşma hiçbir hastada tanımlanmamakta idi<sup>1</sup>. Ayrıca

hastalarımızın hiçbirinde aile hikayesinde özellik yoktu.

Okulo-aurikulo-vertebral spektrumlu hastalarda tanı konulması ile birlikte kulak-burun-boğaz ve göz hastalıkları konsültasyonları, radyolojik testlerinin (vertebra grafisi, karın ultrasonografisi, kranial görüntüleme) yapılması erken tanı ve gelişebilecek komplikasyonları önlemek için gereklidir.

#### KAYNAKLAR

1. Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen V, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral dysplasia. *J Pediatr* 1963; 63: 991-999.
2. Ertuğ H, Bircan İ, Karaçor A, Lülecı E. Goldenhar sendromu. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1985; 2: 263-270.
3. Smith DW. Facio-auriculo-vertebral spectrum. In: *Recognizable Patterns of Human Malformation* (5<sup>th</sup> ed). Philadelphia: WB Saunders, 1997: 498-500.
4. Greenberg F, Herman GE, Stal S, Gruber H, Ledbetter DH. Chromosome abnormalities associated with facio-auriculo-vertebral spectrum. *Am J Med Genet Suppl* 1988; 4A(Suppl): 170.
5. Rollnick BR. Oculoauriculovertebral anomaly: variability and causal heterogeneity. *Am J Med Genet Suppl* 1988; 4: 41-53.
6. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Brachial arch and orocranal disorders. In: *Syndromes of the Head and Neck*, (2<sup>nd</sup> ed). New York: Oxford University Press, 1990: 641-649.
7. Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: Phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet* 1987; 26: 361-375.
8. Opitz JM. Developmental field theory and observations-accidental progress? *Am J Med Genet* 1986; 2(Suppl): 1-9.
9. Russell LJ, Weaver DD, Bull MJ. The axial mesodermal dysplasia spectrum. *Pediatrics* 1981; 67: 176-182.
10. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nature Genet* 1994; 6: 348-356.
11. Saraçlar M, Friedman S. Congenital cardiac anomalies in Goldenhar's syndrome. 1974; 16: 124-129.
12. Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet* 1992; 44: 425-428.