

# NOÇÕES GERAIS SOBRE A ETIOLOGIA DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

Na abordagem duma gravidez de risco, e em especial dum feto malformado, com toda a problemática que se levanta, quer no que respeita à evolução da gravidez, quer às soluções que podem ser apresentadas, o médico vê-se confrontado com a necessidade dum diagnóstico preciso, apoiado na experiência acumulada e nos exames complementares de que dispõe.

No âmbito duma equipa pluridisciplinar, ao cardiologista pediátrico é pedida uma informação da existência ou não duma anomalia cardíaca no feto e qual a sua influência na evolução da gravidez e no prognóstico.

A acuidade diagnóstica do ecocardiologista fetal depende não só da sua experiência, do equipamento que dispõe, mas também do contexto da patologia, começando por uma referência correcta da grávida, passando pelo diagnóstico prévio de outras alterações associadas, quer malformações no feto, nomeadamente suspeita ou confirmação de cromossomopatia, quer outras alterações, como por exemplo do líquido amniótico ou do crescimento fetal.

Neste capítulo revêm-se noções gerais sobre malformações, e em particular aspectos relacionados com as cardiopatias, associadas ou não a outras malformações fetais, de modo a tentar dar uma noção de conjunto que possa eventualmente conduzir a um diagnóstico.

As malformações congénitas constituem um problema importante de saúde pública, sendo a causa principal de mortalidade e morbidade infantil nos países desenvolvidos<sup>1</sup>.

Em 1976 McKown afirmava que, apesar de décadas de pesquisas, a problemática das malformações congénitas mantinha-se essencialmente na mesma<sup>2</sup>. Cerca de dez anos depois, segundo Zierler<sup>3</sup>, era ainda desconhecida a causa da grande maioria das cardiopatias, e, apesar do no fim dos anos 60 Nora apontar como causa etiológica mais frequente a hereditariedade multifactorial<sup>4,5</sup>, do ponto de vista prático, nomeadamente na prevenção, pouco se avançou, a não ser na profilaxia da rubéola congénita.

As causas das malformações congénitas podem ser divididas em<sup>6</sup>: 6% por anomalias cromossómicas, 7% por factores teratogénicos, 8% por defeitos génicos, 25% por hereditariedade multifactorial e 54% por causa desconhecida.

Apesar do predomínio das causas desconhecidas, casos isolados de malformações cardíacas continuam no entanto a surgir, sendo alguns correlacionados com novos agentes supostamente teratogénicos<sup>7,8</sup>.

Em Portugal os principais estudos existentes sobre a etiologia das cardiopatias congénitas foram feitos na criança exclusivamente após o nascimento, devendo-se sobretudo a Fernanda Sampayo e Colaboradores<sup>9,12</sup> e num contexto mais geral, a Laura Ayres<sup>1</sup>, Duarte Fino<sup>13</sup>, M. José Sousa<sup>14</sup>, João do Amaral<sup>15</sup> e respectivos Colaboradores.

Nestes últimos quatro estudos sobre malformações em recém-nascidos, a ocorrência de cardiopatias varia de 0,1 a 0,3%, média inferior à referida internacionalmente, que

QUADRO 1 – Cardiopatias congénitas mais frequentemente associadas a síndromes no recém-nascido

TIPO	SÍNDROME
<b>ALTA PROBABILIDADE DE ASSOCIAÇÃO</b>	
Defeito do septo aurículo-ventricular	Trisomia 21
Estenose das artérias pulmonares	Rubéola congénita
Estenose aórtica supra valvular	Williams
Dextrocardia com cardiopatia	Vários
<b>BAIXA PROBABILIDADE DE ASSOCIAÇÃO</b>	
Comunicação interventricular	Trisomias 21, 18, etc.
Estenose pulmonar valvular	Noonan, etc.
Estenose aórtica valvula	Wardenbourg, etc.
Coartação da aorta	Turner, rubéola cong. Trisomia 21

**QUADRO 2 – Cardiopatias mais frequentes nos fetos com cromossomopatia**

ANOMALIAS CROMOSSÓMICAS	CARDIOPATIA
Trisomia 21	Defeito do septo aurículo-ventricular CIV; Coartação da aorta Tetralogia de Fallot
Trisomia 18	Defeito do septo aurículo-ventricular CIV; Coartação da aorta Coração esquerdo hipoplásico Atrésia mitral com ventrículo direito de dupla saída; tetralogia de Fallot; Atrésia da pulmonar com CIV; truncus arteriosus; displasia plurivalvular
Trisomia 13	Atrésia da mitral com ventrículo direito de dupla saída; ventrículo direito de dupla saída com atrésia pulmonar.
Síndrome de Turner	Coartação da aorta Sind. coração esquerdo hipoplásico

é de 0,6 a 0,9%, diferenças provavelmente devidas a diferentes metodologias de estudo<sup>16-18</sup>.

No entanto os fetos formam uma população especial, sujeita a uma selecção natural até ao nascimento, e onde o estudo das malformações oferece, em relação a outros grupos etários, vantagens conhecidas, dado que é maior a incidência de malformações neste período<sup>19</sup>, podem ser mais evidentes os sinais de infecção<sup>20</sup>, e a precocidade pode reforçar a suspeita de teratogenia<sup>21</sup>. Na realidade, as malformações major nos abortos espontâneos vão de 40 a 50%<sup>22</sup>, número bastante maior, comparado com a incidência de 2% no recém-nascido<sup>14,23</sup>.

Nos principais trabalhos sobre o estudo das malformações cardíacas em abortos espontâneos, Gerlis<sup>24</sup> encontra uma incidência de cardiopatias que vão de 15 a 68% se o feto for muito pequeno, enquanto que Ursell<sup>25</sup> encontrou uma incidência de 2,4%, com 57% dos fetos com cardiopatia associada a cromossomopatia. Outros estudos mostram também que, enquanto nas crianças nado mortas a incidência de anomalias cromossómicas é de 7,2%<sup>26</sup>, estas ocorrem em cerca de 50% dos abortos espontâneos<sup>27</sup> e podem ser ainda mais frequentes no grupo de menor idade

**QUADRO 3 – Drogas com efeito teratogénico comprovado**

- \* Difenilhidantoína
- Antagonistas do ácido fólico
- Iodetos
- \* Lítio
- \* Esteróides
- Estreptomina
- Tetraciclina
- \* Talidomida
- \* Ácido retinóico
- Compostos de tiureia
- \* Trimetadiona
- Varfarina
- \* Álcool

\* Efeito sobre o aparelho cardiovascular

gestacional<sup>22</sup>, aumentando com o avanço da idade materna<sup>28</sup>. Allan, num estudo ecocardiográfico em fetos com cardiopatia, encontrou uma incidência de anomalias cromossómicas de 16%<sup>29</sup>.

A associação de cromossomopatia com cardiopatia na criança, levanta problemas não só etiológicos, mas em especial terapêuticos, juntando-se o prognóstico da cardiopatia ao da síndrome.

No Quadro 1 mostramos a experiência do nosso centro, e na criança após o parto, no que respeita à ocorrência de cromossomopatias e cardiopatias mais frequentemente associadas<sup>30</sup>. No Quadro 2 mostramos a panorâmica duma população fetal nos mesmos aspectos<sup>29</sup>. De notar que, das cardiopatias importantes, a transposição simples das grandes artérias não se associa nem a síndromes nem a outras malformações.

Os estudos teratogénicos são os que provavelmente mais dificilmente levam a conclusões. Mesmo largas séries prospectivas são difíceis de estudar e os casos isolados não são convincentes em geral (Fraser em 6). Também nas cardiopatias congénitas a causa da grande maioria é desconhecida e não pode ser atribuída a agentes farmacológicos<sup>3</sup>. Existem no entanto efeitos conhecidos de determinadas drogas e tóxicos, que reconhecidamente podem interferir com a formação do aparelho cardiovascular no início da gravidez, e que resumimos no Quadro 3<sup>6</sup>.

Os vírus podem actuar como agentes teratogénicos, e as malformações secundárias à infecção são-no quase sempre por infecções víricas<sup>6</sup>. Em Portugal o vírus da rubéola continua a ser um problema importante de saúde pública como causa de malformações no feto, mas as grandes casuísticas portuguesas especulam estes aspectos por não possuírem dados epidemiológicos<sup>13,14</sup>. Além de lesar o sistema nervoso central, o cristalino e o aparelho auditivo dum modo irreversível, o vírus da rubéola induz no aparelho cardiovascular a persistência do canal arterial, estenose dos ramos da artéria pulmonar, eventualmente comunicação inter-ventricular, e mais raramente, anomalias das válvulas sigmoideias. Outros vírus e agentes do grupo TORCHS podem causar malformações ou serem causa de aborto.

A propósito de estudos de vigilância de teratogenia, Kline aponta as vantagens que considera importantes nos estudos feitos em fetos, referindo não só uma maior ocorrência de aborto espontâneo, como também de fetos malformados quando um teratogénico está em causa, reforçando o papel da anatomia patológica neste tipo de estudos<sup>31</sup>.

Na verdade, o estudo anátomo-patológico é fundamental e indispensável para se tirarem conclusões válidas sobre as malformações, tornando-se muito importante para a acuidade do diagnóstico a formação do anátomo-patologista na área da patologia fetal. O estudo concomitante da placenta pode orientar para aspectos etiológicos, em especial infecciosos<sup>32,33</sup>.

O exame anátomo-patológico, ao incluir o registo de malformações externas e o estudo do fenotipo, torna-se o aspecto mais importante na metodologia de abordagem do feto, do ponto de vista da etiologia das malformações, e o que isoladamente pode fornecer maior informação<sup>34</sup>. Esta pode ser aumentada com o uso concomitante de fotografia e radiografia do feto para posterior análise<sup>28,33,34</sup>. O uso do microscópio de dissecação é também fundamental, dado que o detalhe da autópsia é um aspecto a ter em conta para a consistência dos resultados<sup>24,25,35</sup>.

#### QUADRO 4 – Indicações para ecocardiografia fetal

##### • 1. Risco familiar

História familiar de cardiopatia congénita

##### • 2. Risco materno

Doença materna: diabetes gestacional ou insulino-dependente; colagenose; fenilcetonúria.

Idade materna avançada

Infecção: rubéola ou outras infecções virais

Ingestão de drogas, em especial, lítio, esteróides, anticoncepcionais, anticonvulsivantes.

Tóxicos; álcool

Radiações

Medicamentos que possam causar alterações circulatórias no feto.

##### • 3. Risco fetal

Alterações feto-placentárias; atraso do crescimento intra-uterino.

Alterações do líquido amniótico; hidrâmnios; oligoâmnios.

Gravidez gemelar

Malformações fetais, em especial, onfalocelo, hérnia diafragmática, higroma quístico, uropatia, artéria umbilical única.

Suspeita ou confirmação de cromossomopatia

Alterações do ritmo cardíaco

Suspeita de cardiopatia por alterações morfológicas encontradas no estudo do coração fetal.

Torna-se crucial para um diagnóstico final consistente, a discussão conjunta dos resultados da autópsia com os especialistas nas diferentes áreas da medicina fetal, nomeadamente a genética, a obstetrícia, e com outros especialistas em malformações específicas, como o cardiologista pediátrico com formação em ecocardiografia e morfologia cardíaca fetal.

Desde sempre tem havido interesse médico pela correlação anátomo-clínica. Nos inícios de 1980 surgem os primeiros trabalhos sistemáticos sobre a correlação anátomo-ecocardiográfica no feto<sup>36,37</sup>.

Em Portugal os primeiros estudos em cardiologia fetal foram feitos em 1965 por Fernanda Sampayo, conduzindo a sua tese sobre electrocardiografia fetal<sup>38</sup>. A ecocardiografia fetal foi desenvolvida e incrementada entre nós em especial por Agostinho Borges a partir de 1982<sup>39</sup>.

A ecocardiografia fetal é um método simples e seguro de diagnóstico das cardiopatias ou disritmias no feto, mas exige experiência da parte do examinador, que deve ser um cardiologista pediátrico treinado em ecocardiografia<sup>40,41</sup>.

No entanto o papel do obstetra, como médico de primeira linha no acompanhamento, e potencial referenciador para as diferentes áreas de patologia fetal, torna-se indispensável no diagnóstico das cardiopatias congénitas. As indicações para a realização de ecocardiografia fetal estão resumidas no Quadro 4<sup>42,43</sup>.

Todas as situações indicadas apresentam um risco acrescido para o feto de contrair cardiopatia durante a gestação, mas a presença de cardiopatia surge dum modo bastante mais significativo no grupo em que há suspeita de cardiopatia por parte do obstetra, em particular pelos achados ecográficos. Este aspecto é muito importante e merece provavelmente alguma ponderação e repensar de atitudes, dado que a maioria dos recém-nascidos que nasce com cardiopatia congénita não tem diagnóstico pré-natal<sup>44</sup>.

O plano de 4 câmaras fetal é o plano que do modo mais simples fornece ao ecografista obstétrico o maior número de informações<sup>45</sup>.

Das indicações para ecocardiografia fetal, a seguir à suspeita de cardiopatia pelo obstetra, segue-se em importância, provavelmente, as malformações fetais extra-cardíacas<sup>46</sup>.

As cardiopatias congénitas são 15 a 20% de todas as malformações e 17% das crianças com cardiopatia têm outra anomalia associada, comparado com 0,7% de anomalias genéticas que ocorrem em crianças sem cardiopatia. Na nossa experiência este aspecto assume capital importância, não só nas cromossomopatias mas também nos síndromes génicos, muitas vezes com atraso de crescimento intra-uterino, ou nas malformações isoladas, como o onfalocelo<sup>47</sup>. No Quadro 5<sup>29,48,49</sup> mostramos as malformações fetais susceptíveis de diagnóstico ecográfico e que mais frequentemente se associam às cardiopatias, podendo, no entanto, estas associarem-se a todas as outras malformações da criança, com menor incidência ao lábio leporino isolado e ao meningocelo<sup>49</sup>.

A recorrência familiar de cardiopatias congénitas é outro aspecto importante a ter em conta. Neste aspecto também é diferente a recorrência, consoantes os estudos são feitos numa população fetal ou em recém-nascidos. Numa população de fetos referenciados para ecocardiografia fetal, Allan<sup>50</sup> encontrou uma recorrência de cardiopatia congénita de 1 para 52 quando existia já um filho com cardiopatia congénita, e de 1 em 10 quando existiam dois filhos afectados, havendo no entanto certas formas de cardiopatia cuja recorrência é superior a outras.

Em conclusão podemos afirmar o seguinte:

A etiologia das cardiopatias congénitas está longe de ser completamente conhecida, em especial no que concerne o assumir de atitudes verdadeiramente preventivas. Raros são os casos com uma etiologia bem definida, como a embriofetopatia alcoólica, a rubéola e outras. É possível definir um grupo de fetos em maior risco de contrair cardiopatia congénita, e referenciá-los para a cardiologia fetal. Esta área da medicina fetal, essencialmente fundamentada na ecocardiografia, pode ser um valioso auxiliar no estudo das malformações cardíacas, das alterações circulatórias e também contribuir para o estudo da etiologia das cardiopatias congénitas. Estes aspectos estão integrados numa equipa pluridisciplinar de intervenção na gravidez de alto risco em que assumem papel fundamental o obstetra, mas também o pediatra peri e neo-natologista, o geneticista, o cirurgião cardíaco e eventualmente o fetopatologista.

No entanto a grande maioria das gravidezes não são seguidas em consultas de alto risco. Ao obstetra interessam sinais simples de suspeita de cardiopatia. Esses sinais passam pelas indicações para ecocardiografia fetal, como a existência de história familiar de cardiopatia congénita, o risco materno, a associação de cardiopatia com outras malformações fetais, atraso do crescimento intra-uterino ou alterações do líquido amniótico, mas, e em particular, a valorização de sinais de suspeita de cardiopatia em planos ecográficos simples e fáceis de captar como é o plano de quatro câmaras cardíacas.

**QUADRO 5 – Anomalias fetais susceptíveis de diagnóstico ecográfico, mais frequentemente associadas às cardiopatias congênitas**

### CROMOSSOMOPATIAS

**Trisomia 21:** Atrésia duodenal; higroma quístico; onfalocelo; hidropisia; ventriculomegalia cerebral; espessamento da prega cutânea da nuca; encurtamento do fêmur; hipoplasia da falange média do 5.º dedo; dilatação piolocálicial; hiperecogenicidade das ansas abdominais.

**Trisomia 18:** Atraso do crescimento intra-uterino; encurtamento do rádio; prociência do calcâneo; punhos fechados com prociência do indicador; hérnia diafragmática; onfalocelo; artéria umbilical única; aumento da cisterna magna; micrognatia; defeito do tubo neural; hidrocefalia.

**Trisomia 13:** Holoprosencefalia; onfalocelo (sem fígado)

**Sínd. Turner:** Higroma quístico; hidropisia

### ANOMALIAS ISOLADAS (OU SÍNDROMES NÃO CROMOSSÔMICAS)

Onfalocelo; hérnia diafragmática; atrésia anal; anomalias dos membros; anomalia urogenital; artéria umbilical única; atraso do crescimento intra-uterino; hidropisia fetal.

### BIBLIOGRAFIA

1. AYRES L. et al: Registo de malformações congénitas. Rev Port Saúde Pub, 1983; 4: 15-22.
2. McKEOWN T.: Human malformations: introduction. Br Med Bull, 1976; 32: 1-3.
3. ZIERLER S.: Maternal drugs and congenital heart diseases. Obstet Gynaecol, 1985; 2: 155-65.
4. NORA J.J.: Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart disease. Circulation, 1968; 38: 604.
5. NORA J.J., NORA A.H.: Counseling in congenital heart disease. Circulation, 1978; 57: 205-13.
6. MOORE L.K.: The causes of congenital malformations in the developing human; clinically oriented embryology, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1988.
7. LAMER E.J. et al: Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med, 1985; 313: 837-41.
8. MATSUOKA R., GILBERTE F., BRUYERS H., OPITZ J.M.: An aborted human fetus with truncus arteriosus communis - possible teratogenic effect of Tedral. Heart Vessels, 1985; 1: 1976-8.
9. MACEDO A., MARTINS A.V., NAZARÉ J., SAMPAYO F.: Cardiopatia congénita e peso ao nascer na criança de termo. Rev Port Ped, 1986; 17: 81-7.
10. QUININHA J., SAMPAYO F.: Etiología de las cardiopatías congénitas: estudio de la influencia de algunos factores ambientales. Rev Lat Cardiol, 1987; 8: 335-9.
11. BORGES A., PRIMO M., SAMPAYO F.: Etiologia das cardiopatias congénitas. Ocorrência em familiares. Acta Med Port, 1988; 1: 213-6.
12. PAIXÃO A., SAMPAYO F.: Cardiopatias congénitas e consanguinidade. Rev Port Cardiol, 1985; 4: 595-8.
13. FINO L.A.D., ALMEIDA J.M.R.: Malformações congénitas. Arq Clin MAC, 1980; 8: 57-71.
14. SOUSA M.J. et al: Malformações congénitas *major* no distrito de Faro. Rev Port Saúde Pub, 1989; 7: 53-64.
15. AMARAL J.V., MONTEIRO M.E.S., FERREIRA N.C., LOPES W.: Malformações congénitas em recém-nascidos. Rev Port Ped, 1977; 4: 94-120.
16. BOUND J.P., LOGAN W.F.W.E.: Incidence of congenital heart disease in Blackpool, 1957-1971. Br Heart J, 1977; 39: 445-50.
17. MITCHELL S.C., KORONES S.B., BERENDES H.W.: Congenital heart disease in 56,109 births. Circulation, 1971; 43: 323-32.
18. CARLGREN L.E.: The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenborg 1941-1950. Br Heart J, 1959; 21: 40-8.
19. D'AURIA D.A.P.: Examination of abortuses. Br Med J, 1980; 31: 1322-3.
20. MIMS C.: Comparative aspects of infective malformations. Br Med Bull, 1976; 32: 84-7.
21. POLAND B.J.: Study of developmental anomalies in spontaneously aborted fetus. Am J Obst Gynecol, 1968; 4: 501-5.
22. MIKAMO K.: Anatomic and chromosomal anomalies in spontaneous abortion. Am J Obst Gynecol, 1970; 106: 243-54.
23. SCRIMGEOUR J.B., COCKBURN F.: Congenital abnormalities. Lancet, 1979; ii: 1349-52.
24. GERLIS L.M.: Cardiac malformations in spontaneous abortions. Int J Cardiol, 1985; 7: 29-43.
25. URSELL P.C., BYRNE J.M., STROBINO B.A.: Significance of cardiac defects in the developing fetus: a study of spontaneous abortuses. Circulation, 1985; 72: 1232-6.
26. BAULD R., SUTHERLAND R., BAIN A.D.: Chromosome studies in investigation of stillbirths and neonatal deaths. Arch Dis Child, 1974; 49: 782-8.
27. STRATFORD B.F.: Abnormalities of early development. Am J Obst Gynec, 1970; 107: 1223-32.
28. HOOK E.B.: Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obst Gynecol, 1981; 58: 282-5.
29. ALLAN L.D., SHARLAND G.K., CHITA S.K., LOCKHART S., MAXWELL D.J.: Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynaecol, 1991; 1: 8-11.
30. SAMPAYO F.: Cardiopatias congénitas e síndromes. Act Med Port, 1988; 3: 213-6.
31. KLINE J.: Surveillance of spontaneous abortions; power in environmental monitoring. Am J Epidemiol, 1977; 106: 345-50.
32. ORNOY A.: Pathological features of the placenta in fetal death. Arch Pathol Lab Med, 1976; 100: 367-71.
33. BECKER M.J., BECKER A.E.: Pathology of late fetal stillbirth. London: Churchill Livingstone, 1989.
34. MUELLER R. et al: Evaluation of a protocol for post-mortem examinations of stillbirths. N Engl J Med, 1983; 309: 586-90.
35. HOFFMAN J.L., CHRISTIANSON R.: Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long term follow up. Am J Cardiol, 1978; 42: 641-7.
36. ALLAN L.D., TYNAN M.J., CAMPBELL A., WILKINSON J.L., ANDERSON R.H.: Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. Br Heart J, 1980; 44: 444-51.
37. SAHN D.J. et al: Quantitative real time cross sectional echocardiography in the developing human fetus and newborn. Circulation, 1980; 62: 588-97.
38. SAMPAYO F.: Electrocardiografia fetal indirecta. Contribuição para o estudo dos padrões normais durante a gravidez. Tese de doutoramento. Lisboa, 1974.
39. BORGES A.: A circulação pré-natal. Estudo com ecocardiografia e Doppler pulsado. Tese de doutoramento. Lisboa, 1991.
40. FYFE D.A., KLINE C.H.: Fetal echocardiography diagnosis of congenital heart disease. Ped Clin N Am, 1990; 37: 45-67.
41. LIMA M.: Formação e competências em ecocardiografia pediátrica. Rev Port Cardiol, 1989; 8: 97-8.
42. ALLAN L.D.: Manual of fetal echocardiography. London: Butler & Tanner, 1986.

43. REED K.L., SAHN D.J.: A proposal for referral patterns for fetal cardiac studies. *Semin Ultrasound*, 1984; 5: 249-52.
44. SHARLAND G.K., ALLAN L.D.: Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 1/2-year study in the South East Thames region. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992; 99: 220-5.
45. FERMONT L., DE GEETER B., AUBRY M.C., KACHANER J., SIDI J.: A close collaboration between obstetricians and cardiologists allows ante natal detection of severe cardiac malformation by 2D echocardiography (Abst). *Proceedings 2nd World Congress Paediatric Cardiology*, 1985 N.Y.
46. SMYTHE J.F., COPEL J.A., KLEINMAN C.S.: Outcome of prenatally detected cardiac malformations. *Am J Cardiol*, 1992; 69: 1471-4.
47. MACEDO A.J., FERREIRA M., BORGES A., SAMPAIO A., FERRAZ F., SAMPAYO F.: Diagnóstico pré-natal das cardiopatias congénitas, resultado de 3 anos de estudo. *Act Med Port*. (Entregue para publicação).
48. NOONAN J.A.: Chromosomal abnormalities. In: Long W.A., *Fetal and neonatal cardiology*. W.B. Saunders C. Philadelphia, 1990.
49. BENACERRAF B.N.: Prenatal sonography of autosomal trisomies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1991; 1: 66-75.
50. ALLAN L.D., CRAWFORD D.C., CHITA S.K., ANDERSON R.H., TYNAN M.J.: Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mother referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol*, 1986; 58:334-7