

**Aspectos clínicos, citogenéticos e  
moleculares de uma amostra de  
pacientes com fenótipo de espectro  
óculo-aurículo-vertebral  
(síndrome de Goldenhar):  
um estudo prospectivo.**

**Aluna: Alessandra Pawelec da Silva  
Orientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen  
Co-orientador: Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa**

**UFCSPA**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em  
Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto  
Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.**

Programa de Pós-Graduação em Patologia  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Aspectos clínicos, citogenéticos e  
moleculares de uma amostra de  
pacientes com fenótipo de espectro  
óculo-aurículo-vertebral  
(síndrome de Goldenhar):  
um estudo prospectivo**

**Aluna: Alessandra Pawelec da Silva**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen**

**Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em  
Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de  
Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de  
Mestre.**

**2013**

“Mau será o dia do homem quando ele se tornar absolutamente satisfeito com a vida que está levando, quando não estiver mais eternamente batendo nas portas de sua alma um enorme desejo de fazer algo maior.”

Phillips Brooks

## Agradecimentos

Desejo, com grande satisfação, agradecer a todos aqueles que, com sua contribuição e empenho, tornaram possível a realização deste trabalho:

Aos meus pais José Carlos e Sabina, pela confiança no meu potencial, por tudo o que fizeram e fazem por mim.

Às minhas irmãs, Daniela e Márcia, que sempre me compreenderam e apoiaram.

Um agradecimento especial aos meus orientadores, os professores, colegas e, acima de tudo, amigos, Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen e Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa, não apenas por toda orientação e ensinamentos recebidos durante toda a residência, me ajudando a descobrir a Genética e a me encantar com essa incrível área da Medicina, como por todo o incentivo e paciência ao longo do mestrado, especialmente pelos exemplos de profissionais e de pessoas.

Uma menção especial à farmacêutica e aluna do curso de Pós-Graduação em Patologia, Patrícia Trevisan, que foi bolsista de iniciação científica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) durante grande parte da sua graduação, pela extrema dedicação e enorme auxílio, o que tornou possível o desenvolvimento do presente trabalho.

Ao Dr. Giorgio Adriano Paskulin e à Dr<sup>a</sup>. Carla Graziadio, professores da Disciplina de Genética Clínica, pelo exemplo como médicos e professores, pela atenção, orientação e paciência ao longo da residência e apoio mesmo durante o mestrado.

Às funcionárias Vera Lúcia Torres Andrade e Juliane Nascimento da Silva, do Laboratório de Citogenética da UFCSPA, aos residentes da Genética Clínica, Dr. Reinaldo Luna de Omena Filho e Dr. Vinícius Mattos, às bolsistas de iniciação científica Juliana Carvalho Dornelles e Camila Mesquita Saporiti, e à Dr<sup>a</sup> Rosana Cardoso Manique Rosa, pela companhia e por todo carinho e apoio recebidos.

Às colegas e amigas da Pós-Graduação: Ana Amélia, Cláudia, Fernanda, Marli, Thayse e Valentina, que tornaram as disciplinas mais prazerosas, pela amizade e incentivo.

Aos meus amigos, que souberam me compreender e apoiar nesse período de árduas tarefas.

Às equipes dos Arquivos Médicos do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) e da Santa Clara do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), por disponibilizarem-me os prontuários dos pacientes da amostra estudada.

À secretária da Pós-Graduação em Patologia, Maristela Pasin, pelo empenho e carinho no seu trabalho.

Ao bibliotecário Vladimir L. Pinto, da Biblioteca da UFCSPA, por todo esforço e atenção no auxílio da obtenção dos artigos científicos necessários para a construção da dissertação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio recebido.

## Sumário

I. Lista de abreviaturas .....	VIII
II. Resumo da dissertação .....	IX
1. Introdução .....	11
1.1. Nomenclatura .....	15
1.2. Epidemiologia .....	17
1.3. Embriologia .....	18
1.4. Etiologia e patogenia .....	22
1.5. Aspectos genéticos .....	27
1.6. Manifestações clínicas .....	35
1.7. Critérios diagnósticos .....	50
1.8. Diagnóstico diferencial .....	53
1.9. Diagnóstico pré-natal .....	56
1.10. Manejo .....	60
1.11. Prognóstico .....	65
1.12. Aconselhamento genético .....	67
1.13. Estudos de séries de casos que avaliaram as características clínicas de pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV).....	68
1.14. Referências bibliográficas .....	76
2. Objetivos .....	88
3. Artigo científico redigido em inglês .....	90
Trabalho submetido para publicação: “Clinical and Cytogenetic Features of a Brazilian Sample of Patients with Phenotype of Oculoauriculovertebral Spectrum” .....	90
4. Considerações finais .....	117
5. Anexos .....	119
5.1. Protocolo de avaliação .....	119
5.2. Termo de consentimento informado .....	124
5.3. Parecer do Comitê de Ética .....	126
5.4. Apresentações resultantes do projeto de estudo .....	128

## I. Lista de abreviaturas

BOR: síndrome brânquio-oto-renal

3D: tridimensional

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

*CGH: Comparative Genomic Hybridization* - Hibridização Genômica Comparativa

*CHARGE: Coloboma, Congenital Heart Defects, Choanal Atresia, Retardation of Growth, Genital and Ear Abnormalities* - coloboma, cardiopatia congênita, atresia de coanas, retardo de crescimento, alterações genitais e alterações auriculares

CHSCPA: Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

d: days

del: deleção

der: derivado cromossômico

*DNA: Deoxyribonucleic Acid* - Ácido Desoxirribonucleico

dup: duplicação

EOAV: espectro óculo-aurículo-vertebral

F: female

FAPERGS: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

*FISH: Fluorescence In Situ Hybridization* - Hibridização *In Situ* Fluorescente

GTG: Banda G por Tripsina e Giemsa

HCSA: Hospital da Criança Santo Antônio

HMIPV: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

inv: inversão

L: left

M: male

m: months

mar: cromossomo marcador

*MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*

*MURCS: Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia* - aplasia dos ductos de Müller, aplasia renal e displasia cérvico-torácica

N: número amostral

NE: not evaluated

*OAVS: Oculoauriculovertebral spectrum*

*OEIS: Omphalocele, exstrophy of the cloaca, imperforate anus, and spine abnormalities*

*OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man*

p: braço curto do cromossomo

pter: porção terminal do braço curto do cromossomo

q: braço longo do cromossomo

R: right

SNC: sistema nervoso central

t: translocação

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

*VACTERL: vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, and limb abnormalities* - anomalias vertebrais, anais, cardíacas, traqueo-esofágicas, renais e nos membros

y: years

## II. Resumo da Dissertação

**Introdução:** O espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) é considerado um defeito da embriogênese que envolve as estruturas originárias dos primeiros arcos branquiais. Fenótipos similares ao do EOAV podem ser encontrados em pacientes com anomalias cromossômicas, gênicas e expostos a diferentes teratógenos, sendo importante o diagnóstico diferencial.

**Objetivo:** Descrever as características clínicas e citogenéticas de uma amostra de pacientes com fenótipo de EOAV.

**Material e Métodos:** A amostra foi composta por 23 pacientes que apresentavam achados em pelo menos duas dentre as quatro áreas: oro-crânio-facial, ocular, auricular e vertebral. Todos os pacientes foram submetidos ao cariótipo de alta resolução em sangue por bandas GTG (com contagem de 100 metáfases), hibridização in situ fluorescente para as microdeleções 22q11 e 5p, e pesquisa de instabilidade cromossômica para anemia de Fanconi.

**Resultados:** Alterações citogenéticas foram observadas em 3 pacientes (todos através do cariótipo): 47,XX,+mar; 47,XX,+mar/46,XX e 46,XX,t(6;10)(q13;q24). Observamos casos de EOAV com história de exposição gestacional à fluoxetina e ao ácido retinóico. Um dos pacientes foi um gemelar monozigótico discordante para o EOAV que apresentou restrição assimétrica de crescimento durante a gestação. Os pacientes com EOAV caracterizaram-se por um espectro clínico amplo, sendo que intercorrências e necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos (tanto cosméticos como curativos) e hospitalizações foram frequentes entre os mesmos. Alguns apresentaram achados atípicos, como defeito de redução de membro

inferior e tumoração no terço distal do braço direito, sugestiva de um hemangioma/linfangioma.

**Conclusões:** Apesar da não identificação de pacientes com anemia de Fanconi, este estudo procura ressaltar a importância do diagnóstico diferencial do EOAV com esta condição. Além disso, os autores sugerem que a análise de metáfases no exame de cariótipo seja ampliada em casos de EOAV sem uma etiologia definida para aumentar a possibilidade de que casos de mosaicismo possam ser identificados.

## 1. Introdução

Malformações congênitas são alterações encontradas em cerca de 3 a 5% de todos os nascimentos (Robinson e Linden, 1993), são responsáveis por 30 a 50% dos óbitos pós-natais (Hoekelman e Pless, 1988) e podem ocorrer de forma isolada ou associada, podendo ser identificadas ainda durante a gestação.

Apesar dos termos malformação e defeito congênito serem mais conhecidos quando nos referimos a alguma alteração morfológica identificada em um indivíduo, atualmente há uma preferência pela utilização do termo anomalia por ser mais abrangente (Mercks e cols., 2003).

As alterações na morfologia do corpo humano ou anomalias podem ser divididas em duas categorias: anormalidades maiores e variantes menores. As anormalidades maiores podem ser subdivididas em malformações, deformações, disrupções e displasias, de acordo com a provável causa. Enquanto que as variantes menores podem ser subdivididas em anormalidades menores e variantes comuns, de acordo com a sua prevalência ou prejuízos que podem causar (Mercks e cols., 2003).

As malformações são um defeito da morfogênese, podendo ser classificadas como menores (quando há pouca interferência sobre o funcionamento normal da pessoa afetada, como, por exemplo, fossetas auriculares e mamilos acessórios) ou maiores (quando há consequência médica ou social, por exemplo, cardiopatia congênita ou lábio leporino). As malformações são o resultado de alterações precoces do desenvolvimento tecidual (Mercks e cols., 2003). Um complexo de malformações engloba a malformação iniciada

precocemente em associação a anomalias derivadas secundariamente (Schinzel e cols., 1979).

Por outro lado, deformações são decorrentes de forças mecânicas anômalas, que deformam estruturas fetais normais. Podem ser produzidas por fatores fetais ou maternos e ocorrer em qualquer momento da gestação (Mercks e cols., 2003). Por exemplo, o crescimento do feto em um útero pequeno pode causar restrição da moldagem normal do feto no útero, desencadeando pé torto congênito (Schinzel e cols., 1979).

As disrupções representam defeitos estruturais decorrentes de uma alteração em um tecido geneticamente normal. Podem ser resultantes de eventos destrutivos de diversas causas, como por interrupção do fluxo sanguíneo tecidual, ou por causa infecciosa. Em geral, vários tecidos de uma região anatômica são afetados, não obedecendo aos limites do desenvolvimento embrionário (Mercks e cols., 2003).

Finalmente, as displasias são resultantes de alterações na histogênese ou na função de um tecido. Podem ser localizadas ou distribuídas pelo corpo, desencadeando alterações clinicamente evidentes e com um curso contínuo, que pode piorar com o funcionamento ou crescimento tecidual (Mercks e cols., 2003).

As anormalidades maiores têm um efeito negativo sobre a função ou aceitação social do paciente. Já as anormalidades menores não trazem consequências clínicas ou cosméticas para o indivíduo e têm uma prevalência de até 4%. Quando verificadas em mais de 4% das crianças são consideradas variantes fenotípicas da normalidade ou variantes comuns. No entanto, a presença de três ou mais anormalidades menores em um recém-nascido deve chamar a

atenção para uma maior probabilidade de se encontrar anormalidades maiores no mesmo (Mercks e cols., 2003).

Como muitas anomalias estruturais frequentemente ocorrem juntas, foi criada uma terminologia com o objetivo de relacionar os seus componentes do ponto de vista fisiopatológico. Assim, os termos síndrome, associação, complexo, espectro, sequência, defeito de campo e fenótipo são utilizados para designar alguns conjuntos de anomalias (Stevenson e Hall, 2006).

O termo fenótipo, por exemplo, refere-se ao conjunto de manifestações externas produzidas por um gene ou um conjunto de agentes, mas não diz respeito à causa subjacente. Dessa forma, tanto fatores genéticos como ambientais podem ser responsáveis por um determinado fenótipo. Além disso, o uso desse termo amplo pode significar que muitas causas podem desencadear o mesmo conjunto de manifestações clínicas, bem como, que a causa das mesmas é desconhecida (Stevenson e Hall, 2006). O termo complexo também é bastante geral, podendo, da mesma forma, ser usado para se referir a um conjunto de manifestações ou apenas para salientar a complexidade destas manifestações.

Já o termo espectro é utilizado para descrever doenças genéticas que se apresentam com múltiplos achados, principalmente aqueles expressos com grande variação clínica, como por exemplo, o espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV). Síndrome, por sua vez, é um termo que implica maior especificidade, pois significa um conjunto de achados que ocorrem juntos em vários indivíduos e que tem uma etiologia conhecida. Como exemplo, pode-se citar a síndrome de Down (Stevenson e Hall, 2006).

Associação é o termo utilizado quando duas ou mais anomalias ocorrem em conjunto, de forma não ocasional, mais frequentemente do que seria o esperado. Neste caso a etiologia não é clara e não significa um diagnóstico específico. Um exemplo típico é a associação VACTERL (anomalias vertebrais, anais, cardíacas, traqueo-esofágicas, renais e nos membros). A identificação de que uma anomalia observada possa fazer parte de uma associação permite que se procurem outros achados que fazem parte da mesma, de forma a se estabelecer um diagnóstico diferencial (Stevenson e Hall, 2006).

Sequência, por outro lado, corresponde a um conjunto de anomalias que se origina de uma única alteração primária ou de um único fator mecânico. O fator inicial pode desencadear múltiplas anomalias secundárias ou uma reação em cascata (uma anomalia que produz uma segunda, que gera uma terceira, que leva a uma quarta). Por exemplo, na sequência de Pierre Robin, a micrognatia grave é a alteração primária, que leva a uma glossoptose, que impede o fechamento do palato e provoca fenda palatina (Stevenson e Hall, 2006).

Pequenas áreas do tecido embrionário, também conhecidas como campos do desenvolvimento, dão origem a múltiplas estruturas morfológicas relacionadas. Algum dano ou defeito em genes fundamentais dessas áreas ou campos do desenvolvimento pode desencadear várias anomalias. O conceito de defeitos do campo do desenvolvimento embrionário é utilizado para explicar porque certas anomalias ocorrem em conjunto (Stevenson e Hall, 2006).

Assim, o adequado conhecimento e utilização da terminologia em genética médica é essencial tanto para a descrição de anomalias como para o exercício do raciocínio clínico na busca de um diagnóstico específico.

## 1.1. Nomenclatura

A síndrome sob o epônimo de Goldenhar é um conjunto de anomalias que inclui dermoide epibulbar e/ou lipodermoide, apêndices pré-auriculares ou fístulas pré-trago em fundo cego e alterações vertebrais. Ela possivelmente foi descrita pela primeira vez em 1845 por Von Arlt (Gorlin e cols., 1963; Berkman e cols., 1968; Mellor e cols., 1973). Muitos anos se passaram, até que, em 1952, Goldenhar apresentou uma revisão da literatura e descreveu casos adicionais que apresentavam dermoide epibulbar, alterações auriculares e assimetria facial, porém sem alterações vertebrais. Desde então, esse conjunto de alterações passou a ser denominada síndrome de Goldenhar (Pashayan e cols., 1970; Hartsfield, 2007). Goldenhar concluiu que a tríade constituída por dermoide epibulbar, apêndices pré-auriculares e fístulas em fundo cego compunha uma síndrome específica e rara, que foi denominada “síndrome óculo-auricular” (Pashayan e cols., 1970). Ainda nos anos 1950, outros autores (Weyers e Thier, 1958) descreveram casos de pacientes que apresentavam malformações unilaterais nos olhos, ossos da face e nas vértebras e enfatizaram que esses casos diferiam da síndrome óculo-auricular descrita por Goldenhar e denominaram-na “síndrome óculo-vertebral” (Pashayan e cols., 1970).

Devido à grande variação de manifestações clínicas e à incerteza quanto à etiologia, diversos outros nomes foram atribuídos ao mesmo conjunto de alterações clínicas, tais como: síndrome de Goldenhar-Gorlin, síndrome do primeiro arco, síndrome do primeiro e do segundo arcos branquiais, displasia facial lateral, displasia facial familiar, microsomia craniofacial unilateral, disostose

otomandibular, síndrome oral-mandibular-auricular, disostose mandibulofacial unilateral, necrose facial unilateral intrauterina, displasia aurículo-branquiogênica e complexo de malformação fácio-aurículo-vertebral (Cohen e cols., 1989; Touliatou e cols., 2006; Hartsfield, 2007).

Nos anos 1960, Gorlin e cols. revisaram o conjunto de sintomas sob o epônimo de síndrome de Goldenhar, combinaram os termos “síndrome óculo-auricular” e “síndrome óculo-vertebral” e propuseram que o termo “displasia óculo-aurículo-vertebral” era o mais apropriado para a denominação da síndrome, uma vez que indicava os principais órgãos acometidos. Além disso, ressaltavam a ideia de que ambas poderiam ser variantes mal definidas do mesmo processo dismorfogenético (Gorlin e cols., 1963; Berkman e cols., 1968; Pashayan e cols., 1970; Morrison e cols., 1992). Consideraram, também, que essa síndrome poderia ser uma variante da microssomia hemifacial - distúrbio em que há alteração do desenvolvimento mandibular, oral e auricular, podendo ser de leve a severo, em geral com envolvimento facial unilateral - e que ambas pudessem ter a mesma etiopatogenia (Gorlin e cols., 1963; Pashayan e cols., 1970; Setzer e cols., 1981). Posteriormente, chegou-se à conclusão de que havia uma grande sobreposição de achados clínicos entre as síndromes de Goldenhar, microssomia hemifacial e displasia óculo-aurículo-vertebral, de forma que não era possível distinguí-las claramente (Cohen e cols., 1989). A variabilidade fenotípica, com a ocorrência de casos que apresentam desde os mínimos achados até casos com todas as manifestações atribuídas às síndromes, sugere um espectro contínuo, ao invés de síndromes distintas, com grande complexidade e heterogeneidade etiológica (Hartsfield, 2007). Por conseguinte, Gorlin e cols. (1963) passaram a usar o termo

“espectro óculo-aurículo-vertebral” para se referir a esse complexo de malformações. Esse termo amplia a definição da síndrome e parece mais apropriado, uma vez que outras anomalias (cardíacas, renais, esqueléticas) podem ser encontradas em associação àquelas das estruturas faciais (Morrison e cols., 1992; Hartsfield, 2007).

Assim, atualmente os termos EOAV ou síndrome de Goldenhar são os mais frequentemente utilizados.

## **1.2. Epidemiologia**

Dada a extrema variabilidade clínica, a frequência exata da síndrome de Goldenhar não é bem conhecida. Os casos com manifestações mais leves podem não ser diagnosticados, assim como os casos mais complexos, com outras malformações associadas, podem receber outros diagnósticos, contribuindo para o desconhecimento da incidência correta (Hartsfield, 2007). Assim, as incidências são bastante variáveis entre os autores: Poswillo (1973) sugeriu uma incidência de 1 a cada 4.000 nascidos vivos; Grabb (1965) relatou uma frequência de 1 a cada 5.600 nascimentos; Melnick (1980), em um estudo neonatal prospectivo, observou a incidência de 1 a cada 26.550 nascidos vivos; Morrison e cols. (1992) verificaram uma frequência de 1 a cada 45.000 nascidos vivos em um estudo realizado com pacientes na Irlanda do Norte.

Em relação ao sexo, a maioria dos autores encontrou uma proporção de 3:2 entre os sexos masculino e feminino. Quanto ao lado facial mais acometido,

também foi encontrada uma proporção de 3:2 entre os lados direito e esquerdo (Hartsfield, 2007). Werler e cols. (2004a) realizaram um amplo estudo retrospectivo com o objetivo de identificar fatores de risco reprodutivos e demográficos em crianças com microssomia hemifacial. Encontraram uma preponderância de acometidos entre crianças do sexo masculino e com mais baixo peso ao nascimento. Entre as mães, pareceu haver uma associação entre o nascimento de filhos com microssomia hemifacial e baixo índice de massa corporal (IMC) materno, gestações identificadas somente 9 semanas ou mais após a data do último ciclo menstrual, abortamentos prévios e sangramento vaginal no segundo trimestre gestacional.

### **1.3. Embriologia**

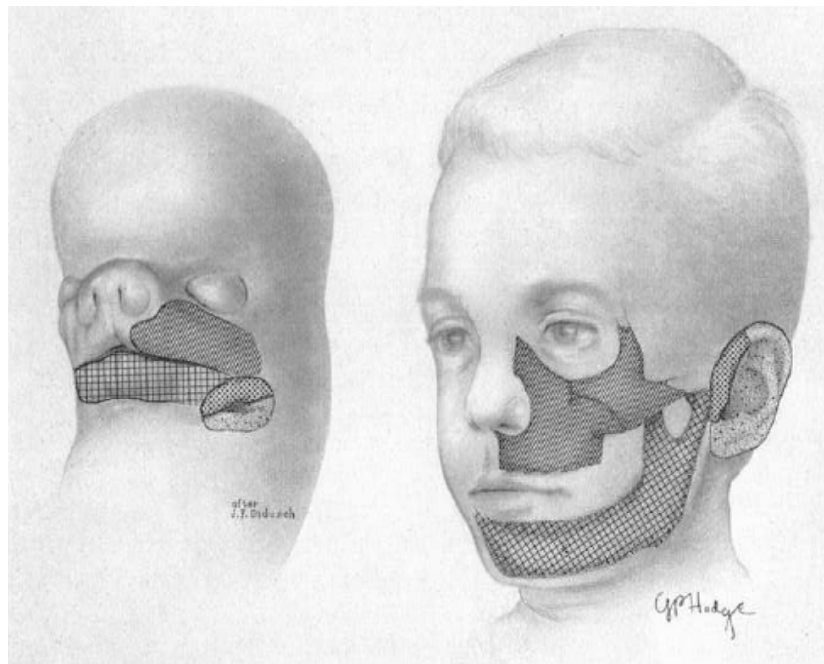
Durante o período embrionário, a cabeça e o pescoço originam-se do aparelho branquial. O termo braquial vem do grego *brânchia*, que significa “guelras”, e esse termo é utilizado como analogia ao peixe, pois, na quarta semana embrionária, a cabeça do embrião humano se assemelha ao embrião de peixe num estágio equivalente de desenvolvimento. Ao final do período embrionário, as estruturas branquiais reorganizam-se ou desaparecem. A maioria das malformações congênitas da cabeça e do pescoço tem origem durante a modificação do aparelho branquial em novas estruturas. Essas malformações resultantes são resquícios de estruturas do aparelho branquial primitivo que

deveriam desaparecer para dar origem às estruturas do adulto (Moore e Persaud, 2008).

O aparelho branquial consiste em arcos branquiais, bolsas faríngeas, fendas branquiais e membranas branquiais. Os arcos branquiais, inicialmente formados por mesênquima, têm o seu desenvolvimento propriamente dito na quarta semana, a partir de células da crista neural que migram em sua direção e proliferam, demarcando os arcos. O mesênquima dá origem a músculos, cartilagem e osso, e as células da crista neural dão origem a algumas estruturas esqueléticas. Cada arco branquial contém uma artéria, cartilagem, músculo e nervo. Os arcos branquiais contribuem enormemente para a formação da face, pescoço, cavidades nasais, boca, laringe e faringe. O primeiro arco branquial dará origem ao maxilar superior, ao osso zigomático, parte do osso temporal, à mandíbula e aos primórdios da porção anterior da orelha, como o trago e a cruz da hélice (Scholtz e cols., 2001). O segundo arco branquial contribuirá para a formação do osso hióide e a porção posterior da orelha, como o lóbulo e a anti-hélice (Scholtz e cols., 2001) (Figura 1).

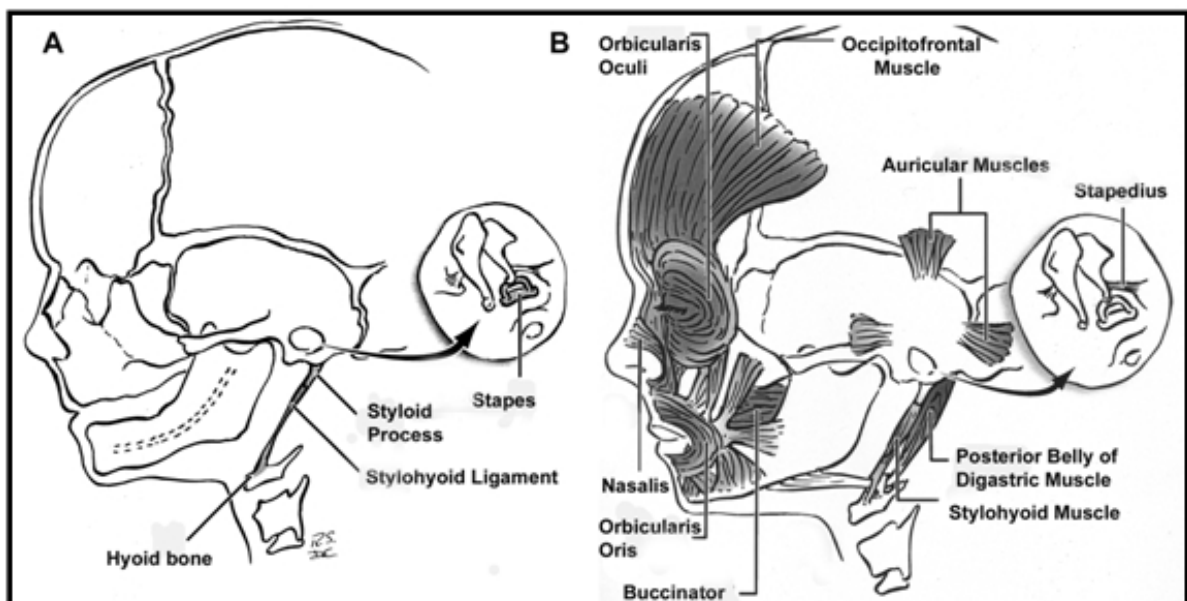
A orelha média e a externa têm origem no mesênquima a partir de interações entre o primeiro e o segundo arcos branquiais e as células da crista neural que migram em sua direção. A orelha externa inicia o seu desenvolvimento na sexta semana de vida embrionária e termina por volta da décima segunda semana. As orelhas localizam-se inicialmente na base do pescoço e, à medida que a mandíbula se desenvolve, migram para a posição normal do adulto na vigésima semana de idade gestacional. As estruturas da orelha média têm o seu desenvolvimento guiado por interações entre o epitélio e o mesênquima

subjacente. Já a orelha interna origina-se quase totalmente do placode ótico (um pequeno fragmento de células ectodérmicas) através de interações entre o romboencéfalo e o mesênquima (Alasti e Camp, 2009; Luquetti e cols., 2011).



**Figura 1.** Desenho de embrião humano e de criança ilustrando a origem de algumas estruturas faciais. O primeiro arco branquial dá origem ao processo maxilar (maxila e zigoma), aos primórdios da mandíbula e da aurícula anterior (trago e porção anterior da hélice). O segundo arco branquial dá origem ao primórdio da aurícula posterior (lóbulo, porção posterior e superior da hélice e anti-hélice). Estes arcos branquiais também dão origem a outras estruturas que não estão no desenho (Retirado de Grabb, 1965).

A artéria estapédia surge como um ramo colateral da artéria hioidea e se anexa à artéria faríngea, originando um tronco arterial que irriga a área do primeiro e segundo arcos branquiais. Esse sistema arterial provisório surge em torno do trigésimo terceiro dia de desenvolvimento do embrião e mantém o suprimento sanguíneo das estruturas primitivas até a sua substituição pelo sistema arterial carotídeo, em torno do quadragésimo dia (Poswillo, 1973; Robinson e cols., 1987) (Figura 2).



**Figura 2.** Ossos (A) e músculos (B) derivados do segundo arco branquial (Retirado de GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5199/>).

O desenvolvimento inadequado das estruturas do primeiro arco branquial pode desencadear anomalias nos olhos, ouvidos, mandíbula e palato, constituindo

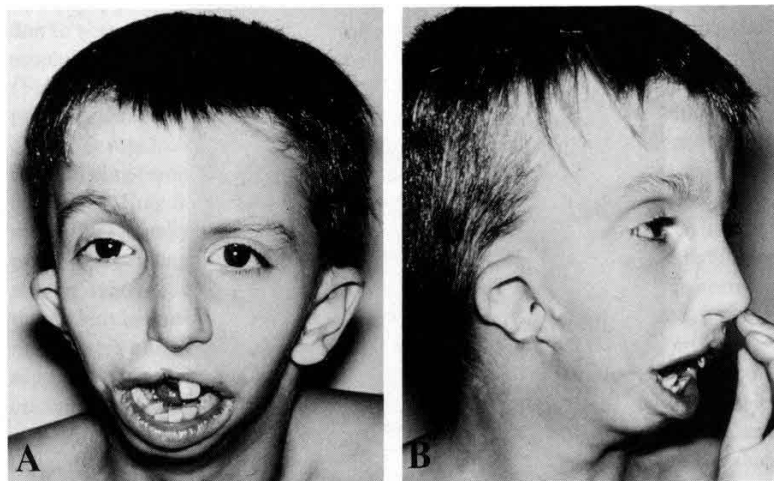
a, também denominada, síndrome do primeiro arco. Estas alterações parecem resultar da migração insuficiente das células da crista neural para o primeiro arco branquial, durante a quarta semana de vida embrionária. É importante ressaltar também, que as células da crista neural originam os gânglios da raiz dorsal, os gânglios do sistema nervoso autônomo, parte dos gânglios de alguns pares cranianos, as bainhas neurais, as coberturas meníngeas do cérebro e da medula espinhal, além dos componentes esqueléticos e musculares da região cefálica anteriormente descritos. Portanto, malformações adicionais no sistema nervoso central (SNC) também podem ser encontradas em associação às malformações do primeiro e segundo arcos branquiais (Boles e cols., 1987; Ottaviano e cols., 2007; Moore e Persaud, 2008).

O EOAV é considerado o resultado de um defeito da blastogênese envolvendo, principalmente, estruturas originárias dos primeiros arcos branquiais (Poswillo, 1973; Kumar e cols., 1993; Castori e cols., 2006).

#### **1.4. Etiologia e patogenia**

O EOAV consiste de uma condição etiologicamente heterogênea e fenotipicamente variável (Cohen e cols., 1989; Strömmland e cols., 2007; Hartsfield, 2007). Desta forma, seus achados principais consistem de anomalias, geralmente assimétricas, envolvendo orelhas (em especial, microtia/anotia e apêndices pré-auriculares), face (microsomia hemifacial), olhos (dermoide epibulbar e

microftalmia/anoftalmia) e coluna (alterações vertebrais como vértebras fusionadas ou hemivértebras) (Figura 3).



**Figura 3.** A) Foto de um menino de 11 anos mostrando macrostomia (corrigida parcialmente), fenda labial (corrigida) e hipoplasia mandibular. B) Perfil mostrando microtia, macrostomia e dermoide epibulbar (Retirado de Shokeir, 1977).

O mecanismo exato pelo qual o EOAV ocorre ainda é desconhecido. Contudo, a constelação de anomalias observadas sugere que a origem das suas alterações clínicas ocorra devido a um insulto vascular durante o desenvolvimento dos arcos branquiais, no período de blastogênese, com cerca de 30 a 45 dias de gestação (Berkman e Feingold, 1968; Poswillo, 1973; Heffez e Doku, 1984; Robinson e cols., 1987; Cohen e cols., 1989; Werler e cols., 2004a; Werler e cols., 2004b; Hartsfield, 2007; Ottaviano e cols., 2007; Husain e cols., 2008). Essa

anormalidade vascular consistiria, mais especificamente, de uma hemorragia com formação de um hematoma na região da artéria estapédia (Poswillo, 1973; Heffez e Doku, 1984; Soltan e Holmes, 1986; Robinson e cols., 1987; Kelberman e cols., 2001).

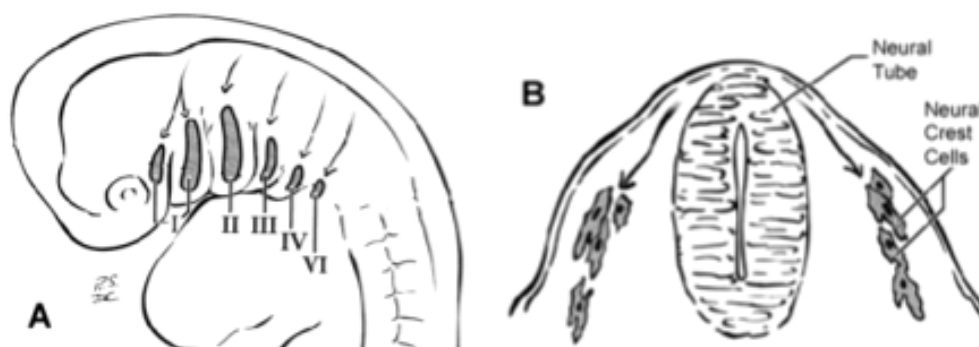
Estudos em modelos animais mostraram que graus variáveis de hemorragia produziam hematomas de tamanho e formas diferentes. Em consequência disso, conforme o tamanho e a extensão do hematoma gerado, graus variáveis de destruição tecidual eram produzidos, interferindo no processo de diferenciação. O grau de malformação final seria dependente da capacidade de reparo e rediferenciação do tecido lesionado, antes do encerramento do processo de diferenciação programado para ocorrer até o final da embriogênese. Os estudos sugeriram que, tanto a destruição parcial da musculatura derivada do segundo arco branquial, como a hipoplasia de nervos faciais poderiam ser resultado da formação de um hematoma focal. Assim, a hemorragia num período crítico da embriogênese, pode desencadear um processo sequencial de destruição, reparo e rediferenciação que, dependendo do grau de dano inicial, pode resultar em variados padrões auriculares primitivos, como os apêndices pré-auriculares ao longo da linha oro-tragal (Poswillo, 1973).

Apesar da hipótese do insulto vascular ser bastante plausível, ela não explica os achados clínicos associados à síndrome que aparecem fora da região orofacial. Os autores postulam, no entanto, que os agentes responsáveis pela hemorragia que desencadeia malformações orofaciais, esqueléticas e viscerais podem ser os mesmos, agindo por diferentes mecanismos ao longo dos diferentes estágios da embriogênese (Poswillo, 1973; Robinson e cols., 1987). Assim, fatores

como hipóxia, hipertensão, agentes vasopressores, salicilatos e anticoagulantes, que podem desencadear fenômenos hemorrágicos no embrião em desenvolvimento, poderiam estar implicados na etiopatogenia (Poswillo, 1973). Corroborando essa hipótese, outros relatos sugerem uma possível patogênese vascular. Gorlin e cols. (1963) descreveram dois casos de EOAV que consideraram estar relacionados a um suprimento sanguíneo anormal para a região cefálica, o que foi demonstrado pela alteração da angiografia carotídea em um dos casos. Robinson e cols. (1987) relataram a oclusão da artéria carótida demonstrada em dois casos. Ottaviano e cols. (2007) também relataram o caso de uma paciente com síndrome de Goldenhar em que foi evidenciada a agenesia da artéria carótida interna direita. Castilla e cols. (1999) sugeriram a possibilidade de existir uma associação entre o EOAV e a hipóxia crônica e hipobárica, induzida pelas altas altitudes, durante o desenvolvimento embrionário. Adicionalmente, Soltan e Holmes (1986) propuseram uma possível ligação entre fatores genéticos e disrupção vascular, em situações de recorrência familiar, como a existência de uma alteração vascular familiar subjacente predispondo a acidentes vasculares e resultando em malformações.

Descrições de pacientes com anomalias de primeiro e segundo arcos branquiais, com um fenótipo similar ao do EOAV, também são relatadas em crianças expostas, durante a vida fetal, a certos medicamentos como a talidomida (Smithells e Newman, 1992), a primidona (Gustavson e Chen, 1985), o ácido retinóico (Lammer e cols., 1985), o tamoxifeno (Cullins e cols., 1994), medicações vasoativas (especialmente em associação ao fumo) (Werler e cols., 2004b) e fluoxetina/inibidores seletivos da recaptção da serotonina (Farra e cols., 2010), a

drogas ilícitas como a cocaína (Lessick e cols., 1991) e doenças maternas, como o diabetes melito insulino-dependente (Ewart-Toland e cols., 2000; Wang e cols., 2002; Werler e cols., 2004a). O mecanismo pelo qual as medicações ou as drogas agiriam no desenvolvimento do EOAV parece estar relacionado à teoria disruptiva vascular (Poswillo, 1973; Werler e cols., 2004a). Por outro lado, acredita-se que o diabetes materno e outros fatores possam estar envolvidos com a alteração da migração das células da crista neural, o que justificaria a presença das anormalidades de orelha, mandíbula, pescoço e coração, frequentes no EOAV (Lammer e cols., 1985; Cohen e cols., 1989; Kumar e cols., 1993; Wang e cols., 2002; Strömland e cols., 2007). Esta hipótese é embasada em estudos com modelos animais, em que defeitos de neurulação e desenvolvimento cardíaco foram induzidos pela hiperglicemia (Wang e cols., 2002) (Figura 4).



**Figura 4.** (A) Visão lateral dos arcos branquiais do período embrionário; (B) Corte coronal do primeiro arco branquial mostrando a migração das células do tubo neural para a crista neural, que se desenvolverão no interior da cabeça, pescoço e corpo (Adaptada de GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5199/>).

### 1.5. Aspectos genéticos

Embora se considere o EOAV uma condição complexa, algumas evidências sugerem a existência também de determinantes genéticos em alguns casos. Rollnick e Kaye (1983) sugeriram uma possível etiologia multifatorial para o EOAV, que envolveria tanto fatores genéticos como não genéticos. Observaram, por exemplo, que 45% dos pacientes com EOAV de sua amostra apresentavam uma história familiar de alguns achados da síndrome, com parentes em primeiro grau sendo mais frequentemente afetados. Estes apresentavam especialmente anomalias menores, como apêndices ou fossetas pré-auriculares (Rollnick e Kaye, 1983). Tasse e cols. (2005) realizaram um estudo, cujos dados encontrados foram similares aos já descritos por Rollnick e Kaye (1983), no qual todas as famílias apresentaram um padrão de herança autossômico dominante, sendo uma com penetrância reduzida. Todos os probandos nestas famílias foram afetados de forma bilateral. Os autores postulam que malformações mais graves podem aparecer em descendentes de pacientes que têm alterações menores nas orelhas e propõem que estas sejam incluídas como critérios mais leves do espectro (Tasse e cols., 2005).

Alguns autores verificaram a ocorrência do EOAV em conceptos nascidos a partir de técnicas de reprodução assistida e entre gêmeos monozigóticos (Yovich e cols., 1987; Roesch e cols., 2001; Wikstrand e cols., 2006; Wieczorek e cols., 2007; Gittins e Kasraie, 2010). Wieczorek e cols. (2007) observaram um grande número de relatos de casos de EOAV entre gêmeos concordantes ou discordantes, o que sugere uma associação entre anormalidades reprodutivas,

gemelaridade e EOAV. Os autores sugerem que um possível mecanismo de desregulação epigenética do oócito ou mesmo precoce do embrião possa estar relacionado com a etiologia do EOAV. Esta ideia é concordante com a hipótese de ovopatia causada por excesso de amadurecimento proposta por Jongbloet (1987). Esse autor acredita haver uma relação causal entre a síndrome de Goldenhar e as técnicas de reprodução assistida devido à estimulação ovariana. Os oócitos a serem estimulados artificialmente se encontram em estágio pré-ovulatório, todos em diferentes fases de maturação, quando é administrada uma dose de gonadotrofina coriônica humana. O momento em que essa dose é dada pode ser o ideal para certos oócitos, embora precoce para alguns e tardio para outros. Estes últimos têm menor probabilidade de virem a se desenvolver normalmente, podendo desencadear alterações de campo de desenvolvimento embrionário, originando patologias como o EOAV. Assim, a teoria da ovopatia por excesso de amadurecimento parece uma explicação plausível para a associação entre o tratamento para infertilidade e o EOAV (Jongbloet, 1987; Gittins e Kasraie, 2010).

Seguindo na mesma direção, Wieczorek e cols. (2007), confirmaram e ampliaram relatos prévios de EOAV associados a técnicas de reprodução assistida e gemelaridade. A associação entre gêmeos e EOAV pode ocorrer por várias razões: o defeito embriológico do EOAV pode desencadear gemelaridade; a gemelaridade pode aumentar o risco para EOAV; pode existir uma causa comum entre EOAV e gemelaridade (óvulos maduros fertilizados podem possuir uma tendência de fraturar a zona pelúcida ou de partir o blastocisto em dois; ou as células dentro do blastocisto se tornam discordantes devido a fatores epigenéticos e este se parte em dois; ou o citoplasma de um óvulo maduro pode ser

nutricionalmente pobre, provocando um atraso no desenvolvimento ou erros de programação). Os autores discutem, entretanto, que, no momento, não está claro se o risco aumentado se deve à técnica de reprodução assistida, à estimulação ovariana, à transferência de zigotos ou aos problemas de fertilidade dos pais. Em concordância, Balci e cols. (2008) concluem que a relação entre as malformações congênitas e as técnicas de reprodução assistida ainda necessita de uma melhor compreensão, e que novas publicações médicas a respeito poderão trazer contribuições adicionais.

A ocorrência de casos de EOAV entre gêmeos monozigóticos já foi relatada por vários autores (Papp e cols., 1974; Burck, 1983; Boles e cols., 1987; Ryan e cols., 1988; Roesch e cols., 2001; Lawson e cols., 2002; Verona e cols., 2006; Wieczorek e cols., 2007). De acordo com Schinzel e cols. (1979), gêmeos monozigóticos representam a manifestação mais comum de defeitos da morfogênese na espécie humana, sendo que malformações podem ser mais comuns nos mesmos. Casos de gestações múltiplas, onde um dos fetos morre e é reabsorvido intra-útero, já foram descritos, sendo comprovados por ecografias obstétricas sequenciais, que mostravam trigêmeos no início da gestação e gêmeos ao final da gestação. A presença de anomalias congênitas em gêmeos monozigóticos, em que um dos gêmeos é um feto papiráceo, parece uma boa hipótese para a etiopatogenia do EOAV. A reabsorção fetal promove a liberação de tromboplastina, que provoca um estado de hipercoagulabilidade no gêmeo sobrevivente, levando à isquemia dos tecidos fetais em desenvolvimento, produzindo um efeito disruptivo (Schinzel e cols., 1979; Lawson e cols., 2002). Outras causas possíveis para as malformações discordantes em gêmeos

monozigóticos são: as mutações somáticas; a subdivisão desigual das células embrionárias; as alterações citoplasmáticas; as anastomoses vasculares placentárias; o compartilhamento do suprimento sanguíneo materno de forma desigual; algum fator materno que promova diferenças nas implantações placentárias, desencadeando orientações espaciais diferentes dos fetos no útero; e a capacidade que os gêmeos podem ter de responder de formas diferentes aos mesmos insultos (Boles e cols., 1987; Ryan e cols., 1988).

Os indivíduos afetados pelo EOAV são citogeneticamente normais. No entanto, fenótipos similares ao do EOAV podem ser encontrados em pacientes portadores de diferentes anomalias cromossômicas (Quadro 1).

Além disso, indivíduos com a síndrome de Fanconi (OMIM 227650), uma condição genética com padrão de herança autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X, caracterizada citogeneticamente por instabilidade e aumento de quebras cromossômicas, podem apresentar vários achados que se sobrepõem ao EOAV (Faivre e cols., 2005; Zen e cols., 2011).

Mais recentemente, com o advento de novas técnicas de citogenética molecular, como a hibridização *in situ* fluorescente (FISH), o *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) e a hibridização genômica comparativa (CGH), uma série de novas alterações cromossômicas associadas ao fenótipo do EOAV, não identificáveis à análise cariotípica, começaram a ser descritas (Quadro 2).

**Quadro 1.** Alterações cromossômicas encontradas no cariótipo de pacientes com fenótipo de EOAV.

<b>Alterações cromossômicas</b>	<b>Autores</b>
Deleção do braço longo do cromossomo 8 [del(8q)]	Townes e White (1978)
47,XXY	Poonawalla e cols. (1980)
Trissomia em mosaico do cromossomo 7	Hodes e cols. (1981)
Inversão pericêntrica do cromossomo 1	Stahl-Maugé e cols. (1982)
47,XXY	Stahl-Maugé e cols. (1982)
Deleção do braço curto do cromossomo 5 [del(5p)]	Neu e cols. (1982)
Trissomia em mosaico do cromossomo 9	Wilson e Barr (1983); de Ravel e cols. (2001)
Trissomia do cromossomo 18	Greenberg e cols. (1988)
Cromossomo 21 em anel	Greenberg e cols. (1988)
Deleção do braço longo do cromossomo 18 [del(18q)]	Herman e cols. (1988)
Trissomia em mosaico do cromossomo 22	Pridjan e cols. (1995); de Ravel e cols. (2001)
Deleção do braço longo do cromossomo 22 [del(22q)]	Hathout e cols. (1998)
Duplicação do braço longo do cromossomo 22 [dup(22q)]	Hathout e cols. (1998)
Inversão pericêntrica do cromossomo 9	Stanojević e cols. (2000)
Translocação não balanceada t(5p;8p)	Josifova e cols. (2004)
Mosaicismo para síndrome de Turner	Rao e cols. (2005)
Cromossomo supranumerário der(22)t(11;22)	Balci e cols. (2006), Engiz e cols. (2007), Rosa e cols. (2010a)
Inversão pericêntrica inv(14)(p11.2q22.3)	Northup e cols. (2010)
Mosaicismo 47,XX, inv dup(22)(pter->q11.2::q11.2->pter)/46,XX	Rosa e cols. (2010b)

**Quadro 2.** Alterações cromossômicas observadas através de citogenética molecular nos pacientes com fenótipo de EOAV.

<b>Alterações cromossômicas</b>	<b>Autores</b>
Microdeleção 22q11.2	Derbent e cols. (2003); Xu e cols. (2008); Digilio e cols. (2009)
Microdeleções 5p	Ala-Mello e cols. (2008)
Microdeleção intersticial 1p22.2-p31.1	Callier e cols. (2008)
Microduplicação 14q22.3-q23.3	Ou e cols. (2008)
Microdeleção terminal 12p13.33	Rooryck e cols. (2009)
Microdeleções vizinhas dentro da região 5q13.2	Huang e cols. (2010)
Microdeleção 12p13.33	Rooryck e cols. (2010)
Microduplicação 18p11.23-p11.31	
Microduplicação 20p12.2	
Microdeleção 14q32.2	
47,XXX	
Duplicação Yp-q11.221, deleção Yq11.222-q12	
Microduplicação 8q11.23	
Microdeleção 2p11.2	
Microduplicação 9q34.11	
Microduplicações 4q35.1 e 13q13.1	
Microdeleção 2q11	
Amplificação Xp22.33	
Microduplicação 11q.21	

Além disso, algumas doenças de causa gênica podem originar o fenótipo do EOAV. A síndrome Townes-Brocks, por exemplo, é uma doença cujas manifestações clínicas se sobrepõem às do EOAV (Kosaki e cols., 2007). Os seus achados incluem malformações em orelhas, mandíbula, rins, ânus e defeitos pré-

axiais dos membros. Ela é causada por mutações no gene *SALL 1* e tem um padrão de herança autossômico dominante (Kosaki e cols., 2007). Kosaki e cols. (2007) descreveram o caso de uma paciente com fenótipo de EOAV, dentro de uma família com a síndrome Townes-Brocks, em que foi encontrada mutação no gene *SALL 1*. Este relato corrobora a etiologia heterogênea do EOAV, que pode apresentar uma causa genética em determinados casos (Kosaki e cols., 2007).

Ou e cols. (2008) descreveram o caso de um paciente com sobreposição de achados da síndrome brânquio-oto-renal (BOR) e do EOAV, já previamente relatados (Cohen e cols., 1989). A análise por FISH mostrou uma microduplicação da região 14q22.3–q23.3, que também estava presente nos exames do pai do probando e de dois familiares paternos. Estes, porém, apresentavam um fenótipo mais leve, o que está de acordo com relatos anteriores sobre a variabilidade intrafamiliar tanto de BOR como do EOAV. Os genes localizados na região microduplicada, tais como o *SIX1*, podem ser responsáveis pelos fenótipos dos pacientes estudados. Os autores concluem, no entanto, que não poderiam ser descartadas interferências de outros genes, fatores epigenéticos ou ambientais.

Kelberman e cols. (2001) investigaram casos familiares de EOAV que sugeriam um padrão de herança autossômico dominante, com expressão fenotípica e penetrância variáveis. Os autores suspeitavam de que pudesse haver uma deleção ou duplicação no braço longo do cromossomo 14 (14q32) compartilhada por todos os membros afetados da família, uma vez que os estudos de ligação dos genes conhecidos nesta região cromossômica têm apontado vários genes candidatos. O gene *Gooseoid*, contido nessa região e expresso nos arcos branquiais durante a embriogênese, foi considerado um excelente gene candidato

para a síndrome; porém, os estudos moleculares realizados não encontraram mutações, rearranjos ou deleções nesse gene nos indivíduos afetados da família, e nem mesmo nos 120 casos esporádicos, estudados adicionalmente. Entretanto, não é possível descartar deleções ou rearranjos fora do fragmento genômico analisado que pudessem interferir na função normal do gene (Kelberman e cols., 2001). O Quadro 3 lista genes candidatos ao fenótipo EOAV.

**Quadro 3.** Genes candidatos ao fenótipo de EOAV.

<b>Genes</b>	<b>Autores</b>
<i>Goosecoid</i>	Kelberman e cols. (2001)
<i>SALL 1</i>	Kosaki e cols. (2007)
<i>BAPX1</i>	Tasse e cols. (2007)
<i>SIX1</i>	Ou e cols. (2008)
<i>TBX1</i>	Xu e cols. (2008); Alasti e Camp (2009); Digilio e cols. (2009)

Tasse e cols. (2007) encontraram alguns casos de EOAV que demonstravam ter uma desregulação epigenética no gene *BAPX1*. Eles especularam que os casos familiares podem ter uma predisposição genética a essa desregulação epigenética no gene *BAPX1*. Os autores também traçaram conjecturas quanto à possibilidade de que os casos familiares tenham uma

mutação constitucional do DNA, levando a uma redução na expressão do gene *BAPX1*. Isso poderia explicar o envolvimento bilateral, mais comum nesses casos de herança autossômica dominante.

Digilio e cols. (2009), por outro lado, relataram que a região 22q11.2, já descrita anteriormente em associação ao fenótipo de síndrome de Goldenhar (Engiz e cols., 2007; Xu e cols., 2008), contem alguns genes, como o *TBX1* e o *UFD1L*. A expressão do gene *TBX1* durante a embriogênese desempenha um papel importante na formação da orelha externa e da orelha média. Estes genes poderiam ser considerados genes candidatos, tornando-se necessário, portanto, estudar melhor essa região cromossômica (Xu e cols., 2008; Alasti e Camp, 2009; Digilio e cols., 2009).

### **1.6. Manifestações clínicas**

A síndrome de Goldenhar caracteriza-se por anomalias, geralmente assimétricas, envolvendo orelhas, face, olhos e coluna. Contudo, seu espectro fenotípico é muito amplo e variável, sendo que o envolvimento de outros órgãos e sistemas é frequente (Aleksic e cols., 1984; Rollnick e cols., 1987; Schrandt-Stumpel e cols., 1992; Tasse e cols., 2005; Touliatou e cols., 2006; Engiz e cols., 2007; Strömmland e cols., 2007; Digilio e cols., 2008; Rosa e cols., 2010c).

As características fenotípicas comumente presentes no espectro, de acordo com a topologia, são apontadas a seguir:

### **a) Alterações craniofaciais**

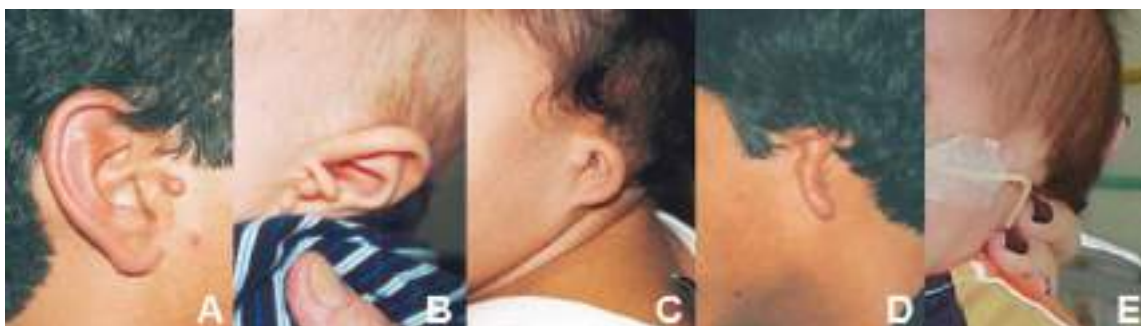
Protuberância frontal pode estar presente (Gorlin e cols., 1963), assim como microcefalia, assimetria craniana (Wilson, 1983; Kokavec, 2006; Rosa e cols., 2010c), deformidade craniana (Schrander-Stumpel e cols., 1992), plagiocefalia, turricefalia (Kokavec, 2006), dolicocefalia, macrocefalia (Aleksic e cols., 1984) ou crânio bífido (Aleksic e cols., 1983). Algum grau de assimetria facial é comum (65%), mas uma assimetria facial bem evidente pode ocorrer em apenas cerca de 20% dos casos (Cohen e cols., 1989). A assimetria pode não ser tão facilmente identificada na infância até os 4 anos (Cohen e cols., 1989). A microsomia hemifacial pode envolver apenas os tecidos moles ou ter a participação de alteração esquelética facial (Llano-Rivas e cols., 1999; Handler e cols., 2011). Eventualmente, os tecidos moles podem mascarar uma assimetria óssea, que pode ser decorrente da aplasia ou hipoplasia do ramo da mandíbula ou do seu côndilo (Cohen e cols., 1989). Cerca de 10 a 33% dos pacientes têm envolvimento bilateral (Grabb, 1965; Burck, 1983; Rolnick e cols., 1987) (Figura 5).



**Figura 5.** Exemplos de variabilidade das malformações esqueléticas associadas à microsomia hemifacial (Retirado do GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5199/>).

### **b) Alterações auriculares**

As malformações da orelha externa incluem a microtia, que se subdivide em grau I (orelha pequena com quase todas as estruturas anatômicas reconhecíveis), grau II (algumas estruturas anatômicas da orelha reconhecíveis), grau III (apenas um rudimento de tecidos presentes no local da orelha) e grau IV (anotia) (Alasti e Camp, 2009; Jin e cols., 2010; Luquetti e cols., 2011) (Figura 6).



**Figura 6.** Imagens mostrando diferentes graus de microtia observados: 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) (Retirado de Rosa e cols., 2011).

A microtia é encontrada com uma alta frequência nos pacientes com EOAV (82-100%), ocorrendo, geralmente, de forma unilateral e associada com o lado da face acometido (Llano-Rivas e cols., 1999; Rosa e cols., 2011). Eventualmente, ambas as orelhas podem ser dismórficas e frequentemente são baixo implantadas (Rosa e cols., 2011). Os apêndices pré-auriculares (constituídos de pele e cartilagem) são comuns, podendo ocorrer de forma unilateral ou bilateral, e

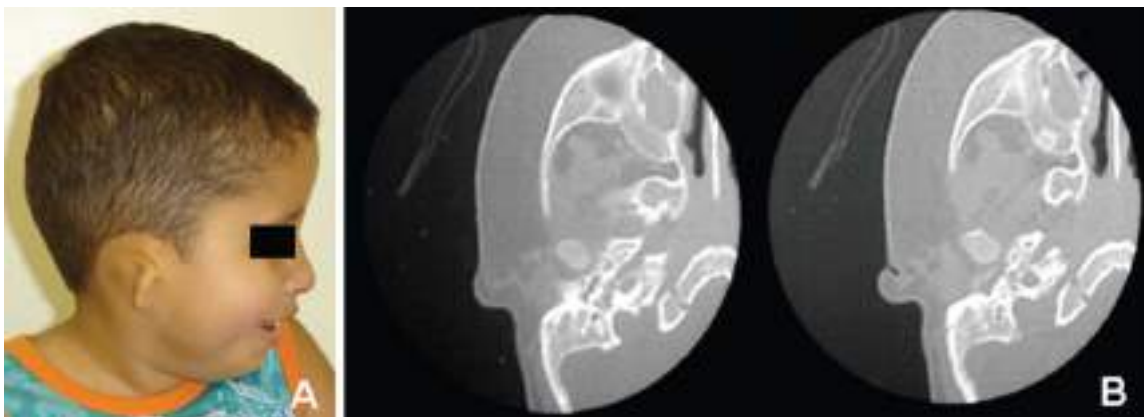
localizam-se em qualquer ponto entre o trago e o canto da boca (Miyamoto e cols., 1976; Cohen e cols., 1989; Kokavec, 2006; Rosa e cols., 2011) (Figura 7). As fossetas pré-auriculares (pequenas depressões na porção ascendente da hélice da orelha) também ocorrem de forma uni ou bilateral (Cohen e cols., 1989; Rosa e cols., 2011).



**Figura 7.** Fotografia de um paciente mostrando anotia, apêndices pré-auriculares, subdesenvolvimento do processo mastóide do osso temporal, micrognatia e retrognatia (Retirado de Grabb, 1965).

Nos casos com menor comprometimento auricular, pode ser encontrado estreitamento do canal auditivo e, nos mais graves, a atresia pode estar presente (Cohen e cols., 1989; Rosa e cols., 2011). Outras alterações que podem ser

encontradas são anomalias do osso temporal (má pneumatização da mastóide), malformações da cadeia ossicular, desenvolvimento inadequado da membrana ou da cavidade timpânica, ausência do músculo tensor do tímpano, ausência da janela oval e redonda, alteração do nervo facial, anomalias da cóclea (hipoplasia, distorção), ausência do aqueduto coclear, imaturidade do sistema vestibular, ampliação do aqueduto vestibular, deslocamento do ducto endolinfático, ausência ou alteração do canal do nervo facial, alterações do canal auditivo interno (ampliação, duplicação, redução ou agenesia) e alterações (fusão, ausência) dos canais semicirculares (Miyamoto e cols., 1976; Phelps e cols., 1983; Lemmerling e cols., 2000; Miura e cols., 2001; Bisdas e cols., 2005; Rosa e cols., 2011) (Figura 8).



**Figura 8.** Paciente com EOAV e sua tomografia computadorizada de mastoide mostrando as anormalidades do ouvido direito (opacificação do ouvido médio com malformação da cadeia ossicular) (Retirado de Rosa e cols., 2011).

A deficiência auditiva observada é principalmente do tipo condutiva, sendo que as causas estão relacionadas às alterações de orelha média e externa, hipoplasia ou agenesia dos ossículos (Miyamoto e cols., 1976; Cohen e cols., 1989; Carvalho e cols., 1999; Llano-Rivas e cols., 1999). O grau de deficiência auditiva está diretamente relacionado com o nível de alteração dessas estruturas (Rosa e cols., 2011). Eventualmente, a perda auditiva pode ter um componente neurosensorial, que é evidenciado pela presença de anomalias da orelha interna (Carvalho e cols., 1999; Rosa e cols., 2011), que já foi descrita em 17% dos casos de um estudo (Shokeir, 1977). Indivíduos com EOAV possuem um risco aumentado de apresentar comprometimento na capacidade de comunicação (Cohen e cols., 1995; Lima e cols., 2007; Silva e cols., 2008). Lima e cols. (2007) ressaltam que a deficiência auditiva apresentada pelos pacientes indica riscos para alteração de linguagem, uma vez que a integridade do sistema auditivo é fundamental para o seu desenvolvimento.

### **c) Alterações oftalmológicas**

A ocorrência de fenda palpebral estreita ou blefaroptose no lado afetado já foi descrita na literatura (Cohen e cols., 1989; Yokochi e cols., 1997). Microftalmia e anoftalmia foram encontradas em vários casos (Aleksic e cols., 1975; Pauli e cols., 1983; Wilson, 1983; Aleksic e cols., 1984; Mendelberg e cols., 1985; Schrande-Stumpel e cols., 1992; Yokochi e cols., 1997; Rosa e cols., 2010c). Dermoide epibulbar, dermolipoma ou lipodermoide, descritos em diversos pacientes, ocorrem mais na porção temporal inferior da região límbica e, em geral,

são unilaterais (Mortada, 1969; Ide e cols., 1972; Miyamoto e cols., 1976; Rao e cols., 1982; Pauli e cols., 1983; Dastur e cols., 1985; Cohen e cols., 1989; Schrande-Stumpel e cols., 1992; Verma e Faridi, 1992; Jaison e Batra, 1996; Kokavec, 2006; Rosa e cols., 2010c) (Figura 9).



**Figura 9.** Fotografia de um paciente com dermoide epibulbar, apêndice pré-auricular, macrostomia e subdesenvolvimento da mandíbula (Retirado de Grabb, 1965).

Casos de lipodermoide bilateral e coloboma de pálpebra superior também foram descritos (Miyamoto e cols., 1976; Rao e cols., 1982; Pauli e cols., 1983; Gustavson e Chen, 1985; Mendelberg e cols., 1985; Verma e Faridi, 1992; Jaison e Batra, 1996; Tillman e cols., 2002; Kokavec, 2006; Rosa e cols., 2010c).

Distúrbios da motilidade ocular, como esotropia, exotropia e síndrome de Duane já foram relatados por vários autores (Rao e cols., 1982; Aleksic e cols., 1984; Dastur e cols., 1985; Cohen e cols., 1989; Verma e Faridi, 1992; Tillman e cols., 2002). Outros achados incluem o hipertelorismo (Pauli e cols., 1983; Gustavson e Chen, 1985; Kokavec, 2006), o epicanto (Kokavec, 2006), o lagoftalmo em associação à paralisia facial (Jaison e Batra, 1996; Berker e cols., 2004), a proptose ocular (Mortada, 1969), a diminuição da acuidade visual (Aleksic e cols., 1984; Strömmland e cols., 2007), miopia, astigmatismo (Verma e Faridi, 1992), enoftalmia, microcórnea (Rao e cols., 1982), ptose (Rao e cols., 1982; Tillman e cols., 2002), dacriocistite (Jaison e Batra, 1996), estrabismo (Schrander-Stumpel e cols., 1992; Rosa e cols., 2010c), nistagmo e dacrioestenose (Rosa e cols., 2010c).

#### **d) Alterações orais**

Dentre as alterações orais podem ser notadas macrostomia (Aleksic e cols., 1975; Shokeir, 1977; Schrander-Stumpel e cols., 1992; Rosa e cols., 2010c) e fenda facial lateral, em geral unilateral, que podem vir associadas à agenesia do ramo da mandíbula (Cohen e cols., 1989). A presença de micrognatia e/ou retrognatia também foi descrita (Shokeir, 1977; Pauli e cols., 1983; Gustavson e Chen, 1985; Schrander-Stumpel e cols., 1992; Kokavec, 2006; Rosa e cols., 2010c). Fenda labial e/ou palatina, uni ou bilateral, também pode ser encontrada (Aleksic e cols., 1975; Shokeir, 1977; Pauli e cols., 1983; Rolnick e cols., 1987; Schrander-Stumpel e cols., 1992; Yokochi e cols., 1997; Kokavec, 2006; Rosa e

cols., 2010c), bem como palato alto e arqueado (Mehta e cols., 2008; Handler e cols., 2011), e estenose de coana (Rosa e cols., 2010c).

Os achados ocasionais incluem o deslocamento da glândula salivar, a fístula salivar, a hiperplasia da glândula submandibular, a hemi-hipoplasia da língua (Miyamoto e cols., 1976; Cohen e cols., 1989), a hipertrofia gengival, dentes desalinhados (Mehta e cols., 2008), vestígios de um broto da língua e estenose da orofaringe (Handler e cols., 2011). Os músculos do palato e da língua podem ser hipoplásicos ou apresentarem paralisia de forma unilateral (Grabb, 1965; Rolnick e cols., 1987; Yokochi e cols., 1997; Rosa e cols., 2010c). A insuficiência velofaríngea observada pode ser consequência da assimetria dos movimentos da parede lateral da faringe e do palato (Schprintzen e cols., 1980). Do ponto de vista funcional, um achado comum é a dificuldade na alimentação (Shokeir, 1977; Burck, 1983; Cohen e cols., 1995; Yokochi e cols., 1997; Strömmland e cols., 2007; Rosa e cols., 2010c).

#### **e) Alterações esqueléticas**

As anormalidades do sistema esquelético são variadas e não parecem apresentar um padrão característico de associação com outras malformações que possa estabelecer um sistema de classificação dos pacientes em subgrupos (Gibson e cols., 1996). Estas anormalidades podem incluir fusão de vértebras cervicais, instabilidade cervical, escoliose, hemivértebra, espinha bífida, vértebra em borboleta, anomalias de costelas (costelas supernumerárias, duplicação, fusão, agenesia), alterações radiais (hipoplasia ou aplasia do rádio e/ou do polegar), pés tortos e luxação congênita do quadril (Gorlin, 1963; Grabb, 1965;

Aleksic e cols., 1975; Pauli e cols., 1983; Wilson, 1983; Aleksic e cols., 1984; Mendelberg e cols., 1984; Cohen e cols., 1989; Schrande-Stumpel e cols., 1992; Cohen e cols., 1995; Gibson e cols., 1996; Llano-Rivas e cols., 1999; Bayraktar e cols., 2005; Kokavec, 2006; Das e cols., 2008; Rosa e cols., 2010c; Handler e cols., 2011). Estima-se que a platibasia e a occipitalização da primeira vértebra cervical ocorram com uma frequência de 12% nos pacientes com EOAV (Gibson e cols., 1996; Healey e cols., 2002).

Em geral, os pacientes com EOAV que apresentam anomalias vertebrais também têm baixa estatura (Gibson e cols., 1996; Healey e cols., 2002; Rosa e cols., 2010c). Uma incidência de alterações vertebrais de 60% em pacientes com EOAV foi observada, sendo que a malformação vertebral mais comumente encontrada foi a falha da segmentação, que ocorreu principalmente na coluna torácica superior (Gibson e cols., 1996). Essa incidência aumentada de anormalidades na coluna vertebral leva os autores a enfatizarem a necessidade de se realizar a investigação radiológica de toda a coluna em pacientes com EOAV (Gibson e cols., 1996; Llano-Rivas e cols., 1999; Tsirikos e McMaster, 2006).

#### **f) Malformações cardíacas**

As anomalias cardíacas são comuns em indivíduos com EOAV, com uma frequência oscilando entre 5 e 58% (Friedman e Saraclar, 1974; Greenwood e cols., 1974; Shokeir, 1977; Pierpont e cols., 1982; Rollnick e cols., 1987; Morrison e cols., 1992; Kumar e cols., 1993; Werler e cols., 2004a; Tasse e cols., 2005; Touliatou e cols., 2006; Engiz e cols., 2007; Strömmland e cols., 2007; Digilio e

cols., 2008; Rosa e cols., 2010d). Essa variabilidade na prevalência pode ser decorrente de um viés de seleção, devido aos diferentes critérios de inclusão de pacientes adotados pelos diversos autores e diferentes tamanhos amostrais (Kumar e cols., 1993; Rosa e cols., 2010d).

As anormalidades cardíacas representam a principal causa de óbito nestes pacientes, que usualmente ocorre nos primeiros anos de vida (Greenwood e cols., 1974; Morrison e cols., 1992; Castori e cols., 2006). Mais recentemente, Rosa e cols. (2010e) demonstraram também que o EOAV é uma anormalidade frequente entre pacientes com cardiopatia congênita. O defeito de septo ventricular e a tetralogia de Fallot representam grande parte das anomalias cardíacas, embora não haja uma malformação característica (Greenwood e cols., 1974; Pierpont e cols., 1982; Gustavson e Chen, 1985; Cohen e cols., 1989; Schrandt-Stumpel e cols., 1992; Kumar e cols., 1993; Kita e cols., 2002). Outros defeitos que podem estar presentes são a transposição dos grandes vasos, hipoplasia do arco aórtico, coarctação da aorta, artéria inominada esquerda isolada, artéria subclávia esquerda aberrante, ducto arterioso patente, estenose pulmonar, dextrocardia, hipoplasia da artéria carótida (Friedman e Saraclar, 1974; Greenwood e cols., 1974; Shokeir, 1977; Pierpont e cols., 1982; Cohen e cols., 1989; Schrandt-Stumpel e cols., 1992;), drenagem venosa pulmonar anômala, ventrículo único, seio coronário ausente, dupla via de saída do ventrículo direito, inversão ventricular, isomerismo atrial direito, átrio comum, defeito de septo atrial (Kumar e cols., 1993), conexão anômala da veia pulmonar, origem anômala das artérias coronárias e síndrome de Wolff-Parkinson-White (Nakajima e cols., 1998).

Uma manifestação incomum relatada por Drager e cols. (2005) é a associação de hipertensão renovascular com estenose de artéria renal em uma paciente com fenótipo de EOAV. Em adição, ela também apresentava aumento da distensibilidade arterial. Os autores não conseguiram chegar a uma conclusão quanto ao fato desta observação ser uma associação ou uma coincidência.

### **g) Alterações neurológicas e do SNC**

Indivíduos com EOAV possuem um risco aumentado de apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (Cohen e cols., 1995; Yokochi e cols., 1997; Rosa e cols., 2010c). Adicionalmente, casos de deficiência mental foram descritos com uma frequência variável (Wilson, 1983; Cohen e cols., 1995; Yokochi e cols., 1997), em geral associados à microftalmia ou anoftalmia (Aleksic e cols., 1975; Cohen, 1989; Yokochi e cols., 1997). Também foram relatados pacientes com crises convulsivas (Aleksic e cols., 1984; Arzimanoglou e cols., 1999; Mahore e cols., 2010), sintomas de autismo (Miller e cols., 2004; Strömmland e cols., 2007) ou outros distúrbios de comportamento e dificuldade de aprendizado (Rosa e cols., 2010c).

O envolvimento de todos os pares de nervos cranianos também pode ocorrer (Aleksic e cols., 1984) (Figura 10). Os achados observados podem incluir paralisia facial periférica (Mahore e cols., 2010), hipoestesia e fraqueza facial unilateral (Aleksic e cols., 1975), ausência unilateral do reflexo corneano (com o envolvimento dos nervos facial e trigêmeo), alteração da sensibilidade gustativa em parte da língua, redução unilateral do lacrimejamento, alteração do reflexo

estapédio, desnervação do nervo facial, desnervação dos músculos orbicularis oral e orbicularis ocular, entre outros (Yanagihara e cols., 1979). Em um estudo realizado por Carvalho e cols. (1999), a disfunção do nervo facial foi observada em 22% dos casos, o que está de acordo com outros estudos e reafirma este como um achado comum no EOAV (Carvalho e cols., 1999; Berker e cols., 2004). A fraqueza da porção inferior da face também já foi descrita em 10% dos casos de EOAV (Grabb, 1965).



**Figura 10.** Fotografia de uma criança com paresia unilateral de todos os músculos faciais do lado direito (Retirado de Grabb, 1965).

As malformações de SNC incluem hidrocefalia (Wilson, 1983; Pauli e cols., 1983; Gustavson e Chen, 1985; Schrandt-Stumpel e cols., 1992; Rosa e cols., 2010c), dermoide intracraniano (Wilson, 1983), encefalocele ou cerebrocele

(Aleksic e cols., 1983; Gustavson e Chen, 1985; Kumar e cols., 1993; Kita e cols., 2002), lipoma, teratoma, lisencefalia, holoprosencefalia, hipoplasia do cerebelo (Mendelberg e cols., 1985), hipoplasia de corpo caloso (Cohen e cols., 1989), disgenesia do corpo caloso (Rosa e cols., 2010c), agenesia de corpo caloso (Schrander-Stumpel e cols., 1992), estenose de aqueduto (Kumar e cols., 1993; Rosa e cols., 2010c), agenesia de vérmix (Aleksic e cols., 1983) e meningocele occipital (Mahore e cols., 2010).

Em seu estudo, Aleksic e cols. (1984) verificaram inúmeras outras alterações, como malformação de Arnold-Chiari, hipoplasia da fossa craniana, ausência do septo pelúcido, hipoplasia do lobo frontal unilateral, atrofia cortical, hipoplasia cerebral, lipoma do corpo caloso e/ou vérmix, e cisto de fossa posterior, alguns destes também relatados por outros autores (Rosa e cols., 2010c). Um caso de pseudotumor cerebral em uma criança com EOAV foi relatado pela primeira vez por Tillman e cols. (2002). Por sua vez, Rosa e cols. (2010c) observaram na sua amostra a presença de hipoplasia cerebral difusa, um achado incomum, e de hamartoma hipotalâmico, uma manifestação até então não descrita na literatura.

#### **h) Alterações urogenitais**

Várias malformações do aparelho urinário ou genital podem ser encontradas, como hipoplasia ou agenesia renal, ectopia renal, rins fusionados, rins displásicos multicísticos, anomalia de artéria renal, refluxo vésico-ureteral, estenose ou obstrução da junção uretero-pélvica, hidronefrose, duplicação ureteral, hidroureter, ectopia ureteral, atresia ureteral, bexiga pequena,

megabexiga, criptorquidia e atresia vaginal (Shokeir, 1977; Aleksic e cols., 1983; Pauli e cols., 1983; Rollnick e cols., 1987; Schrande-Stumpel e cols., 1992; Ritchey e cols., 1994; Yokochi e cols., 1997; Llano-Rivas e cols., 1999; Kokavec, 2006; Mahore e cols., 2010; Rosa e cols., 2010c). Adicionalmente, um estudo de caso relatou a ocorrência de rins bífidos e válvula de uretra posterior em associação ao EOAV (Palacios e cols., 2007).

A incidência de anormalidades urogenitais não é bem conhecida (Ritchey e cols., 1994; Palacios e cols., 2007), mas alguns autores observaram uma frequência de 70% na sua amostra, o que reforça a importância da investigação desses pacientes (Ritchey e cols., 1994). Outra associação interessante e bem conhecida é a de malformações renais em pacientes com dismorfias de orelhas, independentemente do diagnóstico sindrômico (Ritchey e cols., 1994).

#### **i) Outras anormalidades**

Alterações pulmonares, como lobulação incompleta, hipoplasia pulmonar, agenesia pulmonar, malformação adenomatosa cística (Mendelberg e cols., 1984; Cohen e cols., 1989; Kumar e cols., 1993), cisto broncogênico (Rosa e cols., 2010c), já foram descritas, podendo ser unilaterais (ipsilateral ao lado facial afetado) ou bilaterais. Outras alterações incluem torcicolo (Mahore e cols., 2010), artéria umbilical única (Kumar e cols., 1993; Rosa e cols., 2010c), atresia esofágica, fístula traqueo-esofágica (Burck, 1983; Mendelberg e cols., 1984; Cohen e cols., 1989; Rosa e cols., 2010c), laringotraqueomalácia (Rosa e cols., 2010c), malrotação intestinal (Kumar e cols., 1993), ânus imperfurado (Cohen e cols., 1989; Kumar e cols., 1993), hipotireoidismo congênito (Kumar e cols., 1993),

hérnia inguinal (Rosa e cols., 2010c), fístula retovaginal e septo vaginal (Nakajima e cols., 1998).

Dentre os achados ocasionais já descritos temos a presença de glândula salivar aberrante no nariz (Ide e cols., 1972), estenose da cavidade nasal (Handler e cols., 2011), agenesia da glândula parótida ipsilateral ao lado mais afetado (Cohen e cols., 1989), epiteloma em associação à aplasia pulmonar unilateral (Kenawi e Dickson, 1976), aumento do espaço entre o primeiro e o segundo pododáctilos (Kokavec, 2006), agenesia unilateral do ducto de Müller, ausência unilateral do ovário e baço multilobulado (Burck, 1983).

Assim, pode-se observar a grande variabilidade fenotípica verificada entre pacientes portadores do EOAV, tornando clara a necessidade de se constituir critérios para o estabelecimento do diagnóstico clínico.

### **1.7. Critérios Diagnósticos**

Atualmente, não existe um teste diagnóstico específico para o EOAV. Deste modo, a avaliação clínica continua sendo a primeira ferramenta a ser utilizada, de modo associado à análise citogenética e aos exames de imagem. Uma vez que as manifestações clínicas são muito diversas, vários autores vêm tentando, ao longo dos anos, estabelecer critérios diagnósticos para o espectro.

Grabb (1965), como forma de classificação, dividiu os seus pacientes em seis grupos: A – pacientes com subdesenvolvimento unilateral da orelha externa e média, da mandíbula, da maxila, do zigoma, do osso temporal e de um ou mais

músculos inervados pelo quinto ou sétimo pares cranianos; B – pacientes com subdesenvolvimento da orelha externa e média e do zigoma; C – pacientes com subdesenvolvimento da orelha externa e média e da mandíbula; D – pacientes com subdesenvolvimento da orelha externa e média; E – pacientes com macrostomia unilateral e subdesenvolvimento da mandíbula; F – pacientes com malformações em apenas uma região anatômica derivada do primeiro e/ou segundo arcos branquiais. Ele ressaltou, ainda, que esta síndrome é um espectro de malformações faciais que se misturam umas às outras, não havendo um limite claro entre os grupos.

Feingold e Baum (1978) relataram uma série de 16 pacientes com EOAV em que todos os indivíduos apresentavam como pré-requisitos um lipodermoide ou lipoma da conjuntiva, um dermoide epibulbar ou um coloboma de pálpebra superior, acrescido de dois dentre os três critérios a seguir: 1) orelha pequena ou dismórfica, ou apêndices pré-auriculares, ou ambos; 2) aplasia ou hipoplasia do ramo da mandíbula de forma unilateral; e 3) anormalidades vertebrais. Os autores consideraram que, embora os critérios apresentados tivessem limitações, os mesmos poderiam ser úteis até que a entidade fosse mais bem delineada.

Rollnick e cols. (1987) adotaram como critério mínimo de inclusão a presença de microtia. Os pacientes foram subdivididos em cinco subgrupos seguindo alguns critérios mínimos (Tabela 1). Em sua amostra os autores excluíram pacientes com doenças mendelianas conhecidas, alterações cromossômicas, assim como aqueles com microtia em associação a anormalidades craniofaciais não observadas no EOAV.

Llano-Rivas e cols. (1999) dividiram os seus pacientes em dois grupos: os que apresentavam microtia isolada e aqueles que, além de microtia, também apresentavam microssomia hemifacial, alterações vertebrais ou renais. Os autores concluíram que a microtia e o EOAV correspondem a uma mesma entidade clínica e que a microtia isolada pode representar uma expressão mínima do espectro, opinião compartilhada por vários autores (Grabb, 1965; Rollnick and Kaye, 1983; Kaye e cols., 1989).

**Tabela 1.** Critérios de inclusão em cada subgrupo com EOAV e variantes (Adaptada de Rollnick e cols., 1987).

Subgrupo	Critérios	Nº	%
1	Microtia sem hipoplasia mandibular	92	31
2	Microtia e hipoplasia mandibular	143	49
3	Microtia, hipoplasia mandibular e alterações na coluna cervical	46	46
4	Microtia, hipoplasia mandibular e dermoide epibulbar ou lipodermoide	4	1
5	Microtia, hipoplasia mandibular, dermoide epibulbar ou lipodermoide e alterações na coluna cervical	9	3
<b>Total</b>		294	100

Tasse e cols. (2005) consideraram como critérios mínimos a presença de microtia ou microssomia hemifacial associada a malformações menores de ouvido, como apêndices pré-auriculares, sugestivos de serem variantes da microtia. Ao final de sua investigação, os autores propuseram também um sistema de classificação, ou score, que ajudaria na determinação do prognóstico dos pacientes com EOAV.

Por sua vez, Strömland e cols. (2007) incluíram em sua investigação pacientes com alterações clínicas em pelo menos duas de quatro áreas, isto é, envolvimento oro-crânio-facial, ocular, auricular e/ou vertebral. Foram excluídos os pacientes que, apesar de preencherem esses critérios, possuíam outras doenças.

Digilio e cols. (2008) selecionaram em seus estudos indivíduos com EOAV apresentando ao menos dois dos seguintes achados: microtia unilateral, hipoplasia mandibular unilateral, dermoide epibulbar uni ou bilateral, ou malformações vertebrais.

Apesar das diferentes formas de classificação já propostas pelos diversos autores, até então não se chegou a um consenso quanto aos critérios diagnósticos, nem mesmo se a microtia poderia ser considerada critério mínimo como aventada por alguns autores (Llano-Rivas e cols., 1999; Tasse e cols., 2005; Jin e cols., 2010). Em todos os estudos descritos acima, os pacientes apresentavam cariótipo normal.

### **1.8. Diagnóstico diferencial**

Todos os pacientes com suspeita de EOAV devem realizar análise citogenética, devido à possibilidade do fenótipo clínico apresentado pelos pacientes se sobrepor ao de uma alteração cromossômica como as descritas a seguir: trissomia em mosaico dos cromossomos 7, 9 e 22 (Hodes e cols., 1981; Wilson e Barr, 1983; Pridjan e cols., 1995; de Ravel e cols., 2001), 47,XXY

(Poonawalla e cols., 1980), inversão pericêntrica do cromossomo 1 e 47,XYY (Stahl-Maugé e cols., 1982), inversão pericêntrica do cromossomo 9 (Stanojević e cols., 2000), inversão pericêntrica inv(14)(p11.2q22.3) (Northup e cols., 2010), trissomia do cromossomo 18 (Greenberg e cols., 1988), cromossomo 21 em anel (Greenberg e cols., 1988), deleção do braço curto do cromossomo 5 [del(5p)] (Neu e cols., 1982), deleção do braço longo do cromossomo 8 [del(8q)] (Townes e White, 1978) e 18 [del(18q)] (Herman e cols., 1988), deleção do braço longo do cromossomo 22 [del(22q)], duplicação do braço longo do cromossomo 22 [dup(22q)] (Hathout e cols., 1998), mosaicismo para síndrome de Turner (Rao e cols., 2005), cromossomo supranumerário der(22)t(11;22) (Balci e cols., 2006; Engiz e cols., 2007; Rosa e cols., 2010a; Balci e Engiz, 2011), mosaicismo para inv dup(22)(pter->q11.2::q11.2->pter) (Rosa e cols., 2010b) e a translocação não balanceada t(5p;8p) (Josifova e cols., 2004).

Na síndrome de Fanconi (OMIM 227650), os pacientes podem apresentar vários achados que se sobrepõem ao EOAV (Faivre e cols., 2005). Os pacientes com essa síndrome apresentam um número aumentado de quebras e rearranjos cromossômicos em relação aos controles não afetados na pesquisa de instabilidade cromossômica induzida por diepoxibutano (Auerbach, 2003; Zen e cols., 2011).

Na síndrome de deleção 22q11, também conhecida como DiGeorge ou velocardiofacial, e que possui uma expressão fenotípica bastante variável, os pacientes podem apresentar alterações craniofaciais como malformações de orelhas, micrognatia e fenda palatina, além de malformações cardíacas (Cohen e cols., 1989). Casos de síndrome de deleção 22q11 têm sido descritos em

associação com o fenótipo de EOAV (Derbent e cols, 2003; Digilio e cols., 2009). Assim, alguns autores recomendam, também, que pacientes com uma expressão fenotípica similar à do EOAV, associada a anormalidades cardíacas (especialmente defeitos conotruncais e anomalias do arco aórtico), deveriam ser testados para microdeleção da região 22q11 por meio de técnicas como o FISH, MLPA ou CGH (Derbent e cols, 2003; Digilio e cols., 2009; Balci e Engiz, 2011).

Algumas outras síndromes também podem apresentar manifestações clínicas que se sobrepõem às do EOAV. A displasia frontonasal, por exemplo, é um defeito do campo de desenvolvimento com manifestações clínicas variáveis, que pode ocorrer isolada ou em associação a várias síndromes, como o EOAV, podendo vir acompanhada de dermoide epibulbar, apêndices e anormalidades auriculares (Cohen e cols., 1989; Casey e cols., 1996). A síndrome BOR, de modo de herança autossômico dominante, com alta penetrância e expressão fenotípica variável, pode apresentar alterações da orelha externa, média e interna, fossetas auriculares, fístulas branquiais, deficiência auditiva e displasia renal (Cohen e cols., 1989; Ritchey e cols., 1994). Na síndrome Townes-Brocks, também autossômica dominante, os pacientes apresentam orelhas displásicas, apêndices pré-auriculares, deficiência auditiva, alterações renais, anais e nos polegares (Cohen e cols., 1989; Ritchey e cols., 1994). Na síndrome de Wildervanck, os achados são retração do globo ocular com paralisia do nervo abducente, deficiência auditiva neurosensorial e fusão de vértebras cervicais (Cohen e cols., 1989).

Também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial as associações, que podem ter achados que se sobrepõem aos do EOAV. Por exemplo, a associação VACTERL (alterações vertebrais, cardiopatia congênita, atresia anal,

atresia esofágica com fístula traqueo-esofágica, displasia renal e alterações radiais de membros), a associação CHARGE (coloboma, cardiopatia congênita, atresia de coanas, retardo de crescimento e desenvolvimento, alterações genitais e alterações auriculares e/ou perda auditiva) e a associação MURCS (aplasia dos ductos de Müller, aplasia renal e displasia cervico-torácica) devem ser lembradas (Cohen e cols., 1989; Bisdas e cols., 2005).

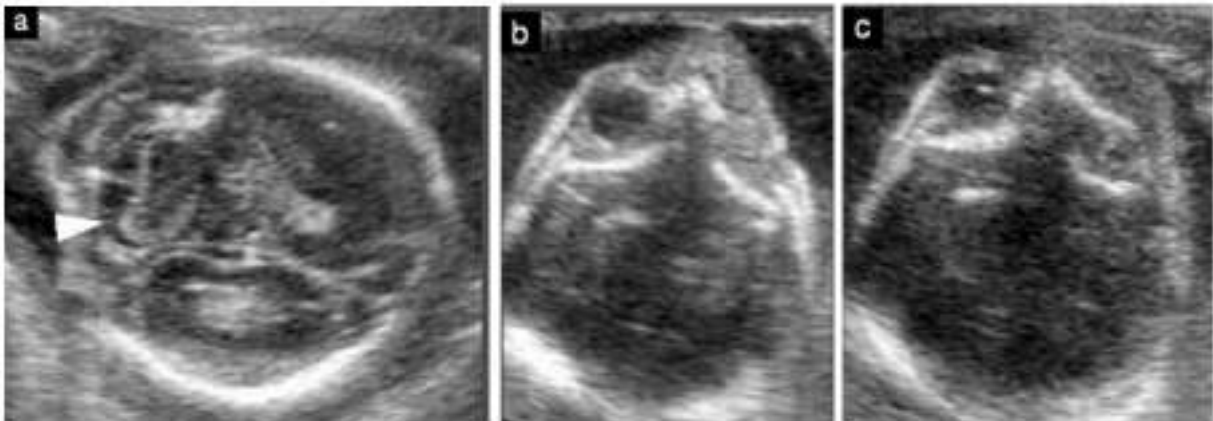
Alguns autores como Van Meter e Weaver (1996) e Lemmerling e cols. (2000) argumentam que a associação CHARGE e o EOAV podem ter o mesmo mecanismo patogênético. Outros autores discutem que tanto o EOAV, como a associação VACTERL e outras combinações de malformações podem ser consideradas um complexo de displasias mesordermo-axiais, ou seja, representam um amplo espectro de malformações de estruturas derivadas do mesênquima (Russel e cols., 1981; Bergmann e cols., 2003). Essas anormalidades ocorrem em vários níveis crânio-caudais e, possivelmente, resultam de um mesmo mecanismo patogênico que atua durante a blastogênese (Bergmann e cols., 2003).

### **1.9. Diagnóstico pré-natal**

Atualmente, é possível realizar o diagnóstico pré-natal do EOAV através da ultrassonografia fetal a partir da décima quarta semana de gestação, especialmente nos casos apresentando um quadro mais grave (De Catte e cols., 1996; Castori e cols., 2006; Palheta Neto e cols., 2007). O diagnóstico ultrassonográfico no terceiro trimestre também foi relatado (De Catte e cols., 1996;

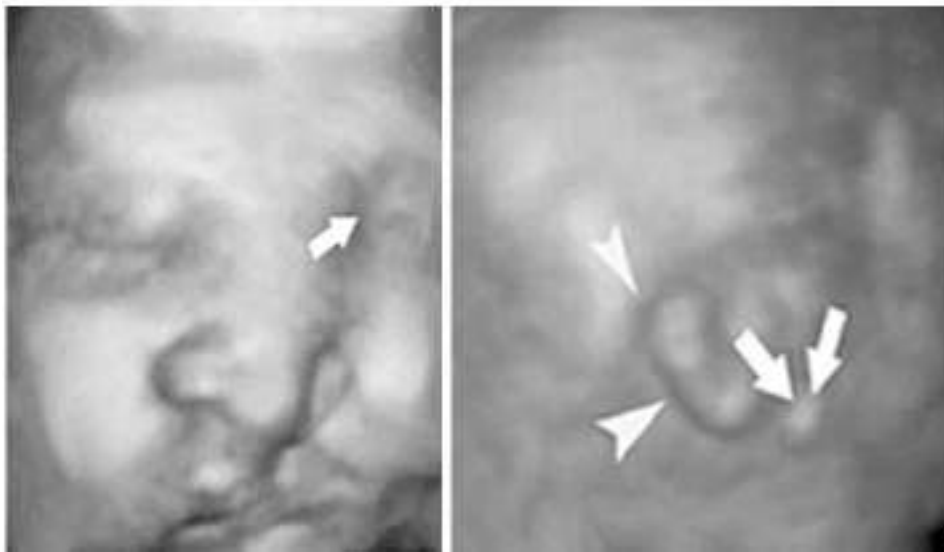
Witters e cols., 2001). Em gestações de fetos com EOAV, o oligodrâmnio e, principalmente, o polidrâmnio, são anormalidades frequentemente observadas. Outras alterações que podem ser encontradas são a microftalmia, as malformações auriculares, a assimetria facial, as malformações cerebrais, as cardíacas e renais (De Catte e cols., 1996; Castori e cols., 2006; Palheta Neto e cols., 2007). A microtia unilateral pode ser visualizada através do ultrassom, mas sua identificação pode ser dificultada num período gestacional mais tardio ou na ausência de hidrâmnios (Witters e cols., 2001). Para a identificação de microftalmia unilateral, precisam ser analisadas ambas as órbitas e medidos os diâmetros orbitais e as distâncias binoculares no ultrassom de segundo trimestre (De Catte e cols., 1996).

Monni e cols. (2000) observaram apenas a translucência nucal aumentada no ultrassom de primeiro trimestre de um feto em que o diagnóstico de EOAV e do defeito de septo interventricular só foi realizado após o nascimento. Em outro estudo, o ultrassom de rotina do segundo trimestre revelou microssomia hemifacial associada à hipoplasia cerebelar unilateral moderada, achado até então não descrito (Martinelli e cols., 2004) (Figura 11).



**Figura 11.** (a) Imagem sonográfica da fossa posterior mostrando moderada hipoplasia do hemisfério cerebelar direito (seta). (b e c) Visão frontal das órbitas demonstrando severa hipoplasia ocular e orbitária direita (Retirada de Martinelli e cols., 2004).

As alterações encontradas por alguns autores no ultrassom do terceiro trimestre foram a presença de fenda facial, hemiatrofia do nariz, telorbitismo, artéria umbilical única e defeito de septo atrial (Witters e cols., 2001). Outros autores realizaram ultrassom tridimensional (3D) em uma gestante no terceiro trimestre com suspeita de fenda lábio-palatina fetal levantada pelo ultrassom convencional. O ultrassom 3D não só confirmou a existência de fenda unilateral, como revelou uma microssomia hemifacial associada com microftalmia unilateral e apêndice pré-auricular ipsilateral (Volpe e Gentile, 2004) (Figura 12). Os autores argumentam que o ultrassom 3D é útil para melhor avaliação clínica e nosológica do feto, contribuindo para definir o manejo perinatal e estabelecer o prognóstico (Volpe e Gentile, 2004).



**Figura 12.** Imagens sonográficas tridimensionais com 34 semanas de idade gestacional mostrando, na figura da esquerda, microsomia hemifacial, microftalmia unilateral (seta) e fenda labial ipsilateral, e, à direita, microtia e apêndice pré-auricular (Retirado de Volpe e Gentile, 2004).

Hattori e cols. (2005) relataram o diagnóstico pré-natal de EOAV através de imagem de ressonância nuclear magnética. Embora o ultrassom fetal seja o exame de escolha para a avaliação fetal, ele frequentemente é prejudicado por limitações técnicas, como o oligodrâmnio, a obesidade materna e artefatos da reverberação dos ossos do crânio, que podem dificultar a visualização adequada das estruturas fetais. Como a ressonância nuclear magnética não sofre a interferência desses fatores, os autores recomendam o uso da mesma como método diagnóstico adicional (Hattori e cols., 2005).

No diagnóstico diferencial, o sinal mais sugestivo de EOAV é presença de alterações faciais unilaterais (Martinelli e cols., 2004). As malformações faciais

bilaterais podem ocorrer em 30% dos casos, requerendo a exclusão de outras síndromes, como a trissomia do cromossomo 13 e a síndrome de Kaufman, que podem apresentar microftalmia/anoftalmia e fenda labial e/ou palatina de forma bilateral, bem como a síndrome de Nager, que também pode apresentar fenda oral (Martinelli e cols., 2004).

### **1.10. Manejo**

Jin e cols. (2010) verificaram a presença de colesteatoma da orelha média (7,2% da amostra) e de deformidades da orelha média contralateral ao lado afetado em sua amostra de pacientes com EOAV. O colesteatoma exige remoção cirúrgica imediata, sendo importante o diagnóstico precoce por meio da tomografia computadorizada da região temporal. Como os pais de pacientes afetados unilateralmente podem equivocar-se quanto à normalidade da audição na orelha não afetada, os autores enfatizam a importância de avaliar a função auditiva de todo paciente que tenha microtia, tanto unilateral como bilateral (Carvalho e cols., 1999; Miura e cols., 2001; Scholtz e cols., 2001; Jin e cols., 2010). O atraso no diagnóstico clínico poderia ter um grande impacto na aquisição da fala, ou mesmo resultar em deficiência mental (Jin e cols., 2010).

Rosa e cols. (2011) observaram que as malformações auriculares no EOAV são variadas e frequentes, não parecendo haver correlação entre as alterações da orelha externa, média ou interna. Vários autores recomendam que, para o manejo mais apropriado dos pacientes com EOAV, todos deveriam ser submetidos a

exames de imagem (como a tomografia computadorizada de mastoides) para uma melhor avaliação das estruturas auriculares (Miura e cols., 2001; Scholtz e cols., 2001; Bisdas e cols., 2005; Jin e cols., 2010; Rosa e cols., 2011). Eles relatam, também, que o tratamento cirúrgico de pacientes com alterações auriculares é difícil devido à complexidade da condição e de inúmeros outros fatores que podem interferir no resultado. Além disso, casos com perda auditiva mista bilateral ou neurosensorial podem necessitar até mesmo de implante coclear (Skarzyński e cols., 2009; Rosa e cols., 2011).

Nos casos de anormalidades auriculares unilaterais, alguns autores recomendam a realização de cirurgia em duas etapas, a partir dos cinco anos de idade. Na primeira etapa, estaria indicada a reconstrução estética, realizada pelo cirurgião plástico ou pelo otorrinolaringologista, e, na segunda, a reconstrução funcional (Palheta Neto e cols., 2007). Na cirurgia estética, a reconstrução do lobo da orelha empregando cartilagem de costela autógena pode ser realizada na maioria dos casos (Alasti e Camp, 2009). Nos casos de anormalidades auriculares bilaterais, está indicada a estimulação auditiva precoce pela via óssea e a cirurgia deve ser realizada a partir dos três anos de idade (Palheta Neto e cols., 2007).

Silva e cols. (2008) também enfatizam a importância da detecção e do tratamento precoces dos distúrbios da audição, uma vez que a exposição ao estímulo sonoro é essencial para o adequado desenvolvimento da linguagem e o amadurecimento apropriado do sistema auditivo central. Eles ressaltam, ainda, que qualquer dificuldade na linguagem pode interferir no desenvolvimento intelectual, emocional, social e na qualidade de vida do indivíduo.

A associação observada entre anomalias auriculares e malformações renais reforça a necessidade da triagem precoce desses pacientes, por meio do ultrassom do aparelho urinário (Ritchey e cols., 1994; Wang e cols., 2001). Alguns autores ressaltam que o ultrassom do aparelho urinário deveria ser realizado sempre que o paciente apresentar alterações auriculares em associação a um ou mais dentre os seguintes achados: alguma outra dismorfia ou malformação, história familiar de deficiência auditiva ou malformação renal ou auricular, ou história materna de diabetes gestacional (Wang e cols., 2001). Algumas situações em especial, como a agenesia renal, rins displásicos multicísticos, ectopia renal e hidronefrose, poderão necessitar de investigação complementar com uretrocistografia, devido à incidência aumentada de refluxo vésico-ureteral nestes casos. A detecção de anomalias renais o mais cedo possível permite o tratamento precoce da hidronefrose obstrutiva e do refluxo vésico-ureteral e previne a insuficiência renal secundária a algumas dessas alterações (Ritchey e cols., 1994).

Devido à frequência de defeitos cardíacos congênitos entre pacientes com EOAV, com implicações na morbidade e mortalidades dos mesmos, Rosa e cols. (2010d) ressaltam a importância da realização de avaliação cardiológica precoce, no intuito de identificar tais anormalidades o mais cedo possível e tentar amenizar as complicações que podem advir.

Por outro lado, Kumar e cols. (1993) verificaram que os pacientes da sua amostra que tinham EOAV em combinação com cardiopatia congênita, também apresentavam uma associação frequente com malformações renais e pulmonares. Eles concluem que os casos de defeitos cardíacos em associação ao EOAV

representam a presença potencial de uma gama maior de anormalidades, com o envolvimento de outros sistemas, e sugerem que seja realizada uma investigação mais completa para descartar malformações em todos os outros órgãos.

A associação observada por alguns autores entre hipoplasia mandibular e malformações da coluna cervical, e destas com alterações em outros segmentos da coluna ou outras malformações esqueléticas, sugere que, na presença de hipoplasia mandibular, o paciente deva ser investigado para anomalias na coluna cervical; se alterações foram encontradas, o mesmo deve ser submetido a uma avaliação mais extensa à procura de outras alterações ósseas (Kaye e cols., 1989). Essa associação não foi observada por outros autores em seus estudos, de forma que eles consideram mais adequado investigar com exames de imagem a coluna inteira de pacientes afetados por EOAV ainda na infância (Gibson e cols., 1996; Anderson e David, 2004).

O sistema esquelético merece atenção, uma vez que pode ser alvo de sérias complicações durante algum possível procedimento. Quando a instabilidade cervical está presente, a intubação endotraqueal pode ser dificultada e provocar lesões medulares (Healey e cols., 2002; Bayraktar e cols., 2005). Em razão de que crianças com EOAV podem apresentar várias malformações que podem necessitar de cirurgia sob anestesia geral, alguns autores recomendam que as mesmas sejam investigadas com exames de imagem apropriados da coluna cervical, em extensão e flexão, para a detecção de instabilidade antes que sejam submetidas à anestesia geral (Healey e cols., 2002). As crianças com instabilidade cervical podem ser assintomáticas, o que pode representar um risco também para a prática de esportes (Healey e cols., 2002). Uma vez recebendo o diagnóstico de

EOAV, o paciente assintomático precisa ser acompanhado com medições periódicas da flexão-extensão, avaliado quanto a uma possível escoliose em progressão e ter o tratamento cirúrgico indicado quando necessário (Healey e cols., 2002; Bayraktar e cols., 2005).

Nos casos em que se observa a presença de dificuldades alimentares, os pacientes precisam ser investigados para a identificação da causa desta dificuldade. A função faríngea pode melhorar por meio da proteção contra a aspiração e através do emprego de técnicas que facilitam o reflexo da deglutição. Alguns pacientes podem necessitar de tratamentos que estimulem a ingestão oral quando há recusa alimentar após longo período de ingestão por sonda. Em alguns casos, a função faríngea melhora com o passar da idade (Yokochi e cols., 1997). Por outro lado, na presença de importante microrretrognatia, a cirurgia para distração de mandíbula desempenha um importante papel, na medida em que pode redirecionar o crescimento ósseo e melhorar a condição respiratória e alimentar do paciente (Handler e cols., 2011).

Quanto às anormalidades do SNC, Schrandt-Stumpel e cols. (1992) observaram uma frequência maior destas nos pacientes com EOAV que também apresentam alterações auriculares bilaterais, microftalmia ou anoftalmia, malformações vertebrais e deficiência mental. Os autores concluíram que essas alterações podem ser marcadores clínicos para o aumento do risco de malformações cerebrais e deficiência mental em pacientes com EOAV.

Por sua vez, Rosa e cols. (2010c) relatam que parece haver uma subestimativa no diagnóstico das malformações de SNC, em parte porque os pacientes sem a suspeita dessas alterações geralmente não são investigados. O

outro motivo apontado pelos autores é que algumas malformações cerebrais só são identificadas por meio de ressonância nuclear magnética. Por outro lado, alterações como atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia e dificuldade de aprendizado são comuns em indivíduos sem alterações do SNC detectáveis por exames de imagem. Os autores concluem que a investigação cuidadosa do SNC é extremamente importante para o manejo apropriado de pacientes com EOAV.

Tendo em vista a associação observada entre microftalmia ou anoftalmia e deficiência mental, alguns autores recomendam que o diagnóstico ultrassonográfico pré-natal de microftalmia ou anoftalmia e de fenda facial deve ser considerado uma malformação congênita grave, de forma que a interrupção da gestação seja incluída como opção no manejo da condição (De Catte e cols., 1996).

### **1.11. Prognóstico**

Devido ao fato de que o EOAV ser uma condição heterogênea e de apresentação muito variável, por vezes complexa, uma equipe multidisciplinar se faz necessária, tanto para o seu adequado diagnóstico como manejo clínico, que deve ser individualizado (Bayraktar e cols., 2005; Skarzyński e cols., 2009). Existe a possibilidade de que o tratamento deva ser realizado em longo prazo, durante toda a vida do paciente, e, embora muitas intervenções clínicas e cirúrgicas sejam feitas no início da vida, outras podem ser necessárias mesmo na idade adulta.

Rosa e cols. (2011) observaram que a deficiência auditiva dos pacientes com EOAV é geralmente unilateral, que a maioria dos pacientes aprende a falar e que o seu nível de audição permite que sejam socialmente ativos. Tasse e cols. (2007), adicionalmente, verificaram que os pacientes com envolvimento bilateral parecem não apresentar um quadro tão severo, com menor frequência de comprometimento da audição.

Cohen e cols. (1995) sugerem que crianças com EOAV têm maior risco de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor do que a população em geral e maior risco de terem malformações de SNC, que, quando presentes, aumentam o risco de deficiência mental. A identificação do atraso neuropsicomotor nas crianças é importante para que o tratamento seja instituído precocemente, auxiliando a maximizar o seu potencial (Cohen e cols., 1995).

Em 2011, Dufton e cols. estudaram os resultados psicossociais nas crianças com EOAV e observaram um risco modestamente mais elevado para internalizar problemas de comportamento, um alcance social inferior e menor aceitação pelos colegas nas crianças com EOAV, principalmente naquelas com anormalidades oculares. As dificuldades tendem a ser maiores nas crianças cujas mães são mais jovens (Dufton e cols., 2011).

As malformações vertebrais podem desencadear um desequilíbrio no crescimento longitudinal da coluna espinhal e aumentar a sua curvatura, que continua progredindo até a maturidade esquelética. A identificação precoce dessas anormalidades permite que o tratamento cirúrgico seja instituído num momento mais apropriado, com melhores resultados, reduzindo risco de complicações e menor morbidade (Tsirikos e McMaster, 2006).

### **1.12. Aconselhamento genético**

A maioria dos pacientes afetados pelo EOAV são casos de ocorrência esporádica. Porém, mesmo com uma base genética desconhecida, casos de EOAV familiares e em gêmeos já foram descritos (Papp e cols., 1974; Boles e cols., 1987; Verona e cols., 2006; Tasse e cols., 2007; Vendramini-Pittoli e cols. 2009). Para que se possa realizar o aconselhamento genético de uma forma mais adequada, deve-se proceder a investigação dos familiares do indivíduo afetado. Esta investigação deve incluir o exame físico dismorfológico (com vistas a observar assimetrias faciais, alterações oculares e auriculares) e radiografias da coluna. A presença de alterações nos familiares pode indicar um padrão de herança autossômico dominante. A existência de consanguinidade entre os familiares do paciente pode sugerir um modo de herança autossômico recessivo. Se nenhum dos membros da família for afetado, o evento pode ser considerado esporádico e o risco de recorrência é estimado em menos de 2% (Grabb, 1965; Burck, 1983; Ryan e cols., 1988).

Mais recentemente, Tasse e cols. (2007) observaram um maior número de pacientes afetados pelo EOAV de forma bilateral entre casos com herança autossômica dominante do que entre casos de ocorrência esporádica. Sendo assim, é importante considerar que na presença do envolvimento bilateral o risco de recorrência pode ser maior, uma vez que pode se tratar de uma forma familiar.

Estudos mostram que crianças com anoftalmia ou microftalmia e fenda labial e palatina apresentam um risco aumentado de apresentarem também malformações cerebrais e deficiência mental (Schrandt-Stumpel e cols., 1992).

Embora seja possível a reparação cosmética da face após várias intervenções cirúrgicas, o dano neurológico é irreversível (De Catte e cols., 1996). Alguns autores recomendam que essa informação seja incluída no aconselhamento genético, quando o diagnóstico pré-natal do EOAV é realizado no final do primeiro trimestre ou no início do segundo trimestre, de forma que o casal possa optar conscientemente entre continuar ou interromper a gestação (De Catte e cols., 1996).

### **1.13. Estudos de séries de casos que avaliaram as características clínicas de pacientes com EOAV**

Apesar da vasta literatura disponível, existem poucos artigos brasileiros versando sobre o EOAV (Lisbôa e cols., 1987; Bustamante e cols., 1989; Pinheiro e cols., 2003; Brosco e cols., 2004; Verona e cols., 2006; de Lima e cols., 2007; Lima e cols., 2007; Paixão e Miot, 2007; Palheta Neto e cols., 2007; Vendramini e cols., 2007; Silva e cols., 2008; Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata, 2009; Martelli e cols., 2010; Rosa e cols., 2010c; Rosa e cols., 2010d; Rosa e cols., 2011), sendo que estes, são compostos, em geral, de relatos de caso único ou de amostras, usualmente retrospectivas, que variaram entre 3 e 33 pacientes. Os critérios mínimos adotados para o diagnóstico do EOAV foram diversos entre os autores, sendo que nem todos os estudos realizaram avaliação citogenética. Estes estudos visavam apenas à descrição dos fenótipos clínicos dos pacientes, não os

correlacionando com alterações citogenéticas além de anomalias cromossômicas detectadas através de cariótipo convencional.

Lisbôa e cols. (1987), por exemplo, relataram sete pacientes com EOAV, sendo que apenas um realizou cariótipo em sangue periférico. Perda auditiva foi detectada em um caso, mas nem todos os indivíduos foram investigados. Já Bustamante e cols. (1989) relataram cinco casos de pacientes com EOAV em associação com malformações cardíacas complexas. Não foi descrita a realização de estudo citogenético.

Em 2007, Vendramini e cols. descreveram uma amostra de 14 pacientes brasileiros com sinais clínicos de EOAV em associação com defeitos radiais. Os critérios mínimos utilizados foram a presença de malformação assimétrica da orelha externa e defeitos radiais. Os exames complementares incluíram radiografia de crânio, face e membros superiores, tomografia computadorizada do osso temporal, análise cromossômica por bandas GTG e avaliação auditiva. Não foi realizado diagnóstico diferencial com a anemia de Fanconi.

Martelli-Júnior e cols. (2010) realizaram um estudo retrospectivo que incluiu seis pacientes com diagnóstico de EOAV de acordo com os critérios de Strömmland. Foram obtidos dados clínicos dos prontuários dos pacientes, bem como os registros dos exames radiográficos (crânio, face e tórax), eletrocardiograma e ultrassom abdominal. Não foi realizado estudo citogenético.

Os estudos de Rosa e cols. (2010c), Rosa e cols. (2010d), e Rosa e cols. (2011) foram realizados pelos mesmos autores e basearam-se em uma mesma amostra, enfocando, contudo, diferentes aspectos do EOAV: do SNC (Rosa e cols., 2010c), cardiológicos (Rosa e cols., 2010d), e de anormalidades de orelhas (Rosa

e cols., 2011). Os tamanhos amostrais nestes estudos variaram de 12 a 33 pacientes. Contudo, os mesmos foram retrospectivos, ou seja, basearam-se em dados contidos em prontuários médicos. Todos os pacientes foram submetidos ao estudo citogenético através do cariótipo.

Na literatura internacional, pode-se notar uma ampla variação no tamanho das amostras avaliadas, o que pode estar relacionado aos critérios de inclusão utilizados nos estudos. Por exemplo, Grabb (1965) avaliou 102 pacientes com fenótipo de EOAV, a partir de um registro de 186 pacientes obtidos de dois hospitais dos Estados Unidos da América entre 1935 e 1962. Esses foram subdivididos em seis grupos, um dos quais apresentava malformações em apenas uma estrutura anatômica derivada do primeiro ou segundo arcos branquiais (esse grupo foi composto por 14 pacientes). Grabb coletou a história e efetuou o exame clínico dos seus pacientes, sendo que alguns realizaram exames adicionais.

Feingold e Baum (1978) relataram 16 pacientes norte-americanos com EOAV e sugeriram critérios diagnósticos, já descritos anteriormente. Apenas seis dos pacientes realizaram cariótipo sem o uso de bandas GTG.

No ano de 1987, Rollnick e cols., realizaram o maior estudo populacional até então, descrevendo de forma retrospectiva as características fenotípicas de 294 pacientes com EOAV de um Centro Médico nos Estados Unidos da América, sendo que o critério mínimo de inclusão utilizado foi a presença de microtia. Os pacientes foram avaliados por uma equipe multidisciplinar e realizaram radiografias cefalométricas. Não foi realizado estudo citogenético.

Tasse e cols. (2005) avaliaram prospectivamente 53 pacientes alemães, de diferentes hospitais, com diagnóstico clínico de EOAV e propuseram um novo

sistema de escore e classificação. Para a classificação, foram definidos três grupos com base nos achados clínicos principais: 1) apenas microtia; 2) microtia/apêndices pré-auriculares + microssomia hemifacial; 3) microtia/apêndices pré-auriculares + microssomia hemifacial + alterações vertebrais. Cada grupo se subdividiu em dois subgrupos: afetados de forma uni ou bilateral. Um sistema de escore foi criado para objetivar a descrição fenotípica. Assim, cada achado clínico principal recebeu 2 pontos e cada anomalia associada recebeu 1 ponto. Alguns pacientes realizaram cariótipo convencional por cultura de linfócitos (43 pacientes) e outros de fibroblastos (7). Todos, com exceção de um, tiveram resultado normal. Um apresentou mosaicismo 46,XX [19]/47,XXX [1]. A análise adicional por FISH de 100 núcleos interfásicos com a sonda CEP X revelou que esse paciente apresentava uma constituição 45,X [2], 46,XX [97] e 47,XXX [1] em linfócitos e 45,X [75] e 46,XX [25], em fibroblastos. Foi realizada análise por FISH para microdeleção 22q11.2 e deleção terminal do braço curto do cromossomo 5 em 20 dos 53 pacientes, sendo que todos tiveram resultado normal.

Rooryck e cols. (2010), por sua vez, realizaram um estudo prospectivo com 95 pacientes franceses com EOAV. Os critérios adotados estavam de acordo com os de Tasse e cols. (2005). Eles foram avaliados clínica e citogeneticamente, sendo que três apresentaram alterações dos seus cariótipos. Dos 95 pacientes, 86 tiveram a sua amostra de DNA analisada por meio de array-CGH, na tentativa de identificar novos loci genômicos que pudessem participar da patogênese do espectro. Encontraram 12 novos rearranjos genômicos (4 deleções e 8 duplicações) em 11 pacientes. Os autores discutem ser difícil concluir se esses rearranjos possuem significado clínico ou se contribuem para as alterações

fenotípicas por outros mecanismos, como *imprinting* ou outro efeito epigenético, sendo necessários estudos adicionais.

Como se pode verificar, existe uma grande variabilidade quanto aos critérios diagnósticos e a investigação complementar de pacientes com o EOAV nos estudos descritos na literatura, o que torna difícil uma comparação. Na Tabela 2 podemos visualizar alguns dos estudos.

Em um estudo retrospectivo, Morrison e cols. (1992), descreveram as características fenotípicas de 25 pacientes com EOAV e as suas variantes, avaliados entre 1969 e 1989, na Irlanda do Norte, com especial referência aos defeitos cardiovasculares. Cada paciente foi visto por pelo menos um geneticista clínico e um cardio-pediatra (dois ou mais dos autores). Foram avaliados também por vários outros especialistas. A base de dados incluiu medidas antropométricas, radiografias, avaliação cardíaca não-invasiva, e avaliações auditivas, oftalmológicas e genéticas. Os sistemas gastrointestinal e genitourinário não foram avaliados.

A avaliação cardíaca incluiu exame clínico, eletrocardiograma e ecocardiografia. Os pacientes foram avaliados com base nos seguintes critérios mínimos: microtia (orelhas pequenas ou malformadas, incluindo atresia de meato, apêndices auriculares, morfologia anormal da orelha e atresia tecidual) mais um dentre hipoplasia mandibular, anormalidades esqueléticas (incluindo costelas, vértebras cervicais ou lombares, e membros), anormalidades oculares (lipodermoide, coloboma, microftalmia ou anoftalmia) e anormalidades do palato. Apenas uma parte dos pacientes (os que apresentavam cardiopatia) foi submetida ao cariótipo.

**Tabela 2.** Comparação entre tamanho da amostra, critérios de inclusão, avaliações por especialistas e exames adicionais nos pacientes com EOAV em estudos similares.

	<b>Morrisom e cols., 1992</b>	<b>Touliatou e cols., 2006</b>	<b>Engiz e cols., 2007</b>	<b>Strömmland e cols., 2007</b>
<b>N</b>	25	17	31	18
<b>Crítérios de inclusão</b>	Microtia <u>mais um dente</u> : hipoplasia mandibular, alterações esqueléticas, anormalidades oculares e anormalidades do pálato	Não foram especificados	Pacientes com fenótipo de síndrome de Goldenhar (assimetria facial, apêndices, alterações de orelhas). Os critérios mínimos não foram citados	Pacientes com malformações em ao menos duas de quatro áreas: oro-crânio-facial, ocular, auricular e vertebral
<b>Av. auditiva</b>	+	+	21/31	+
<b>Av. oftalmológica</b>	+	+	+	+
<b>Av. cardíaca (clínica ou por Ecocardiografia)</b>	+	+	28/31	+/-
<b>Av. ortopédica (clínica ou por imagem)</b>	+	+	+	+/-
<b>Av. neurológica (clínica ou por imagem)</b>	-	+	23/31	+
<b>Av. psiquiátrica</b>	-	-	-	+
<b>Ecografia abdominal ou do aparelho urinário</b>	-	+	24/31	-
<b>Cariótipo</b>	8/25	17/17	29/31	13/18

N= número amostral; av.= avaliação; +/- = alguns realizaram, mas o N não estava disponível

Touliatou e cols. (2006), retrospectivamente revisaram as características clínicas de 17 pacientes gregos com EOAV. Os autores não deixam claro quais os critérios mínimos adotados para o diagnóstico. Todos os pacientes foram submetidos ao cariótipo, que foi normal. Além disso, foram obtidos dados perinatais, de história médica e familiar de todos os pacientes, bem como exame físico, avaliação audiológica (clínica, resposta auditiva evocada e exames de imagem), oftalmológica, ortopédica (clínica e radiológica), da cirurgia plástica, neurológica (clínica e por exames de imagem), do aparelho genitourinário

(ultrassom do aparelho urinário e função renal), cardiológica, ortodôntica e do desenvolvimento.

Em 2007, Engiz e cols. realizaram um estudo retrospectivo em que revisaram as características clínicas e laboratoriais de 31 pacientes turcos com diagnóstico de EOAV, admitidos em uma Unidade de Genética Clínica de 1989 a 2005. Os pacientes com aparência fenotípica do EOAV (assimetria facial, apêndices pré-auriculares e malformações auriculares) foram avaliados por outros especialistas, como cardiologistas, audiologistas e oftalmologistas. Os autores não especificaram os critérios mínimos adotados no estudo. Também foram realizadas radiografias vertebrais, ultrassom abdominais, ecocardiografias, tomografias computadorizadas da região temporal e ressonância nuclear magnética de encéfalo. Foi realizado cariótipo em 29 pacientes, sendo que apenas um se mostrou alterado: 47,XX,+der(22)t(11,22)(q23;q11). Em adição, fizeram a análise para microdeleção 22q11.2 em 13 casos e esta não revelou deleções.

Strömland e cols. (2007) realizaram um estudo prospectivo com 18 pacientes com EOAV da Suécia, com o objetivo de descrever os seus déficits funcionais e sistêmicos, e procurar os seus possíveis fatores de risco. Foi realizada uma revisão de prontuários e as mães responderam a um questionário sobre a história pré-natal. O exame clínico incluiu a avaliação sistêmica, oftalmológica, auditiva, da função oral, da fala e da sucção, além da avaliação neuropsiquiátrica. Os critérios de inclusão foram a presença de malformações em ao menos duas de quatro áreas: oro-crânio-facial, ocular, auricular e vertebral. Foram obtidos os resultados do estudo citogenético de 13 pacientes, os quais foram normais. Quatro pacientes foram submetidos ao exame de FISH para deleção 22q11, que também

foram normais. Os pacientes desse estudo apresentaram uma variabilidade na expressão das malformações e o envolvimento de muitos órgãos diferentes. Parece ter sido um grupo com casos mais severos. Uma explicação possível para esses achados é o fato de boa parte dos pacientes terem sido encaminhados por pediatras de um centro de reabilitação para pessoas com problemas complexos causados pelo EOAV e de terem se mostrado motivados para uma avaliação multidisciplinar. Essa equipe, formada por sete especialistas, provavelmente descobriu um número maior de alterações associadas e déficits funcionais.

Desta forma, devido à falta de concordância em relação à indicação de critérios clínicos para o diagnóstico e no número de pacientes avaliados, optamos por realizar um estudo prospectivo com um tamanho de amostra similar ao de alguns estudos publicados na literatura internacional. Além disso, todos os pacientes foram avaliados por um geneticista clínico e foram submetidos à avaliação cariotípica em sangue periférico com contagem de um grande número de placas metafásicas, à pesquisa de quebras cromossômicas para anemia de Fanconi e ao exame de FISH para as microdeleções 22q11.2 e 5p.

### 1.14. Referências bibliográficas

Ala-Mello S, Siggberg L, Knuutila S, von Koskull H, Taskinen M, Peippo M. Further evidence for a relationship between the 5p15 chromosome region and the oculoauriculovertebral anomaly. *Am J Med Genet.* 2008;146A:2490-4.

Alasti F, Van Camp G. Genetics of microtia and associated syndromes. *J Med Genet.* 2009;46(6):361-9.

Aleksic S, Budzilovich G, Reuben R, Feigin I, Finegold M, McCarthy J *et al.* Congenital trigeminal neuropathy in oculoauriculovertebral dysplasia-hemifacial microsomia (Goldenhar-Gorlin syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1975; 38(10):1033-5.

Aleksic S, Budzilovich G, Greco MA, Epstein F, Feigin I, Pearson J. Encephalocele (cerebellocele) in the Goldenhar-Gorlin syndrome. *Eur J Pediatr.* 1983;140(2):137-8.

Aleksic S, Budzilovich G, Greco MA, McCarthy J, Reuben R, Margolis S *et al.* Intracranial lipomas, hydrocephalus and other CNS anomalies in oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar-Gorlin syndrome). *Childs Brain.* 1984;11(5):285-97.

Anderson PJ and David JD. Spinal Anomalies in Goldenhar Syndrome. *Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2005;42(5):477-80.

Arzimanoglou AA, Salefranque F, Goutières F, Aicardi J. Hemifacial spasm or subcortical epilepsy? *Epileptic Disord.* 1999;1(2):121-5.

Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi Anemia by Diepoxybutane analysis. *Current Protocols in Human Genetics.* 2003.

Balci S, Engiz O, Yilmaz Z, Baltaci V. Partial trisomy (11;22) syndrome with manifestations of Goldenhar sequence due to maternal balanced t(11;22). *Genet Couns.* 2006;17:281-9.

Balci S, Engiz O, Alikasifoglu M, Esinler I, Sinan Beksac M. Association of assisted reproductive technology with twinning and congenital anomalies. *Indian J Pediatr.* 2008;75(6):638-40

Balci S, Engiz O. Goldenhar syndrome phenotypes and 22q11 deletion. *Am J Med Genet.* 2011;155A(2):458.

Bayraktar S, Bayraktar ST, Ataoglu E, Ayaz A, Elevli M. Goldenhar's syndrome associated with multiple congenital abnormalities. *J Trop Pediatr.* 2005; 51(6):377-9. Epub 2005 Sep 26.

Bergmann C, Zerres K, Peschgens T, Senderek J, Hörnchen H, Rudnik-Schöneborn S. Overlap between VACTERL and hemifacial microsomia illustrating a spectrum of malformations seen in axial mesodermal dysplasia complex (AMDC). *Am J Med Genet.* 2003;121A(2):151-5.

Berker N, Acaroğlu G, Soykan E. Goldenhar's Syndrome (oculo-auriculo-vertebral dysplasia) with congenital facial nerve palsy. *Yonsei Med J.* 2004;45(1):157-60.

- Berkman MD and Feingold M. Oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar's syndrome). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;25(3):408-17.
- Bisdas S, Lenarz M, Lenarz T, Becker H. Inner ear abnormalities in patients with Goldenhar syndrome. *Otol Neurotol.* 2005;26(3):398-404.
- Boles DJ, Bodurtha J, Nance WE. Goldenhar complex in discordant monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1987;28(1):103-9.
- Brosco KC, Zorzetto NL, Richieri da Costa A. Perfil audiológico de indivíduos portadores da síndrome de Goldenhar. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70:645-9.
- Burck U. Genetic aspects of hemifacial microsomia. *Hum Genet.* 1983;64(3):291-6.
- 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;53:287-90.
- Callier P, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Marle N, Mosca AL, D'Athis P *et al.* Array-CGH in a series of 30 patients with mental retardation, dysmorphic features, and congenital malformations detected an interstitial 1p22.2-p31.1 deletion in a patient with features overlapping the Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet.* 2008;146A:2109-15.
- Carvalho GJ, Song CS, Vargervik K, Lalwani AK. Auditory and facial nerve dysfunction in patients with hemifacial microsomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(2):209-12.
- Casey HD, Braddock SR, Haskins RC, Carey JC, Morales L Jr. Frontonasal malformation and the oculoauriculovertebral spectrum: the oculoauriculofrontonasal syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 1996;33(6):519-23.
- Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999;86:9-14.
- 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:1573-9.
- Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J.* 1989;26(4):276-86.
- Cohen MS, Samango-Sprouse CA, Stern HJ, Custer DA, Vaught DR, Saal HM *et al.* Neurodevelopmental profile of infants and toddlers with oculo-auriculo-vertebral spectrum and the correlation of prognosis with physical findings. *Am J Med Genet.* 1995;60:535-40.
- Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *J. Am. Med. Assoc.* 1994; 271(24):1905-6.
- Das A, Ray B, Das D, Das S. A case of Goldenhar-Gorlin syndrome with unusual association of hypoplastic thumb. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56(2):150-2.

- Dastur YK, Trivedi H, Tapaswi N, Shah N. Goldenhar's syndrome with unilateral Duane retraction syndrome and "butterfly" vertebra. *Indian J Ophthalmol.* 1985;33(3):187-9.
- De Catte L, Laubach M, Legein J, Goossens A. Early prenatal diagnosis of oculoauriculovertebral dysplasia or the Goldenhar syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8(6):422-4.
- De Lima MDM, Marques YMFS, Alves Júnior SM, Ortega KL, Soares MM, de Magalhães MHCG. Distraction osteogenesis in Goldenhar syndrome: case report and 8-year follow-up. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:528-31.
- De Ravel TJ, Legius E, Brems H, Van Hoestenbergh R, Gillis PH, Fryns JP. Hemifacial microsomia in two patients further supporting chromosomal mosaicism as a causative factor. *Clin Dysmorphol.* 2001;10(4):263-7.
- Derbent M, Yilmaz Z, Baltaci V, Saygili A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet.* 2003;116A:129-35.
- 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:1815-9.
- Digilio MC, McDonald-McGinn DM, Heike C, Catania C, Dallapiccola B, Marino B *et al.* Three patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and microdeletion 22q11.2. *Am J Med Genet.* 2009;149A(12):2860-4.
- Drager LF, Silva HB, Bortolotto LA. Increased arterial distensibility and renovascular hypertension in Goldenhar syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2005;60(2):173-6.
- Dufton LM, Speltz ML, Kelly JP, Leroux B, Collett BR, Werler MM. Psychosocial outcomes in children with hemifacial microsomia. *J Pediatr Psychol.* 2011;36(7):794-805.
- 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;18:277-88.
- Ewart-Toland A, Yankowitz J, Winder A, Imagine R, Cox VA, Aylsworth AS *et al.* Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers. *Am J Med Genet.* 2000;90:303-9.
- Faivre L, Portnoï, Pals G, Stoppa-Lyonnet D, Le Merrer M, Thauvin-Robinet C *et al.* Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *Am J Med Genet.* 2005;137:55-8.
- Farra C, Yunis K, Mikati M, Yazbeck N, Majdalani M, Awwad J. Goldenhar syndrome associated with prenatal maternal Fluoxetine ingestion: Cause or coincidence? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(7):582-5.
- Feingold M, Baum J. Goldenhar's syndrome. *Am J Dis Child.* 1978;132(2):136-8.
- Friedman S, Saraclar M. The high frequency of congenital heart disease in oculo-auriculo-vertebral dysplasia (Goldenhar's syndrome). *J Pediatr.* 1974;85:873-4.

- GeneReviews™ [homepage in the internet]. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. University of Washington, Seattle; 1993. Access 16/09/2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5199/>
- Gibson JN, Sillence DO, Taylor TK. Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1996;16(3):344-9.
- Gittins V, Kasraie J. Case report: Goldenhar syndrome following donor oocyte IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(9-10):561-3. Epub 2010 Jun 23.
- Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral Dysplasia. *J Pediatr*. 1963;63:991-9.
- Grabb WC. The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 1965;36:485-508.
- Greenberg F, Herman G, Stal S, Gruber H, Ledbetter DH. Chromosome abnormalities associated with facio-auriculo-vertebral spectrum. *Am J Med Genet*. 1988;4 Suppl:170.
- Greenwood RD, Rosenthal A, Sommer A, Wolff G, Craenen J. Cardiovascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome). *J Pediatr*. 1974;85:816-8.
- Gustavson EE, Chen H. Goldenhar syndrome, anterior encephalocele, and aqueductal stenosis following fetal primidone exposure. *Teratology*. 1985;32:13-7.
- Handler MZ, Alabi O, Miller J. Unusual presentation of hemifacial microsomia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(12):306-8. Epub 2011 May 31.
- Hartsfield JK. Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Hemifacial Microsomia). *Orthod Craniofac Res*. 2007;10(3):121-8.
- Hathout EH, Elmendorf E, Bartley J. Hemifacial microsomia and abnormal chromosome 22. *Am J Med Genet*. 1998;76:71-3.
- Hattori Y, Tanaka M, Matsumoto T, Uehara K, Ueno K, Miwegishi K *et al*. Prenatal diagnosis of hemifacial microsomia by magnetic resonance imaging. *J Perinat Med*. 2005;33(1):69-71.
- Healey D, Letts M, Jarvis JG. Cervical spine instability in children with Goldenhar's syndrome. *Can J Surg*. 2002;45(5):341-4.
- Heffez L, Doku HC. The Goldenhar syndrome: diagnosis and early surgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;58(1):2-9.
- Herman GE, Greenberg F, Ledbetter DH. Brief clinical observation: multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR) syndrome with Goldenhar complex due to a terminal del(22q). *Am J Med Genet*. 1988;29:909-15.
- Hodes ME, Gleiser S, DeRosa GP, Yune HY, Girod DA, Weaver DD *et al*. Trisomy 7 mosaicism and manifestations of Goldenhar syndrome with unilateral radial hypoplasia. *J Craniof Genet Dev Biol*. 1981;1:49-55.

- Hoekelman RA, Pless IB. Decline in mortality among young American during the 20th century: Prospects for reaching national mortality reduction goals for 1990. *Pediatrics*. 1988;82:582-95.
- Huang XS, Xiao L, Li X, Xie Y, Jiang HO, Tan C *et al*. Two neighboring microdeletions of 5q13.2 in a child with oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Eur J Med Genet*. 2010;53(3):153-8.
- Husain T, Langlois PH, Sever LE, Gambello MJ. Descriptive epidemiologic features shared by birth defects thought to be related to vascular disruption in Texas, 1996-2002. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82:435-40.
- Ide CH, Jarudi N, Bingham H, Wollschlaeger PB. Oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar's) syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1972;56(12):911-3.
- Jaison SG, Batra N. Goldenhar syndrome with multiple additional anomalies. *Indian J Ophthalmol*. 1996;44(1):42-4.
- Jin L, Hao S, Fu Y, Zhang T, Wang Z. Clinical analysis based on 208 patients with microtia (especially reviewed oculo-auriculo-vertebral spectrum, hearing test, CT scan). *Turk J Pediatr*. 2010;52(6):582-7.
- Jongbloet PH. Goldenhar syndrome and overlapping dysplasias, in vitro fertilisation and ovopathy. *J Med Genet*. 1987;24(10):616-20.
- Josifova DJ, Patton MA, Marks K. Oculoauriculovertebral spectrum phenotype caused by an unbalanced t(5;8)(p15.1;p23.1) rearrangement. *Clin Dysmorphol*. 2004;13:151-3.
- Kaye CI, Rollnick BR, Hauck WW, Martin AO, Richtsmeier JT, Nagatoshi K. Microtia and associated anomalies: statistical analysis. *Am J Med Genet*. 1989;34(4):574-8.
- Kelberman D, Tyson J, Chandler DC, McInerney AM, Slee J, Albert D *et al*. Hemifacial microsomia: progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome. *Hum Genet*. 2001;109:638-45.
- Kenawi MM, Dickson JA. Aplasia of the right lung and calcifying epithelioma in association with Goldenhar's syndrome. *Postgrad Med J*. 1976;52(607):312-5.
- Kita D, Munemoto S, Ueno Y, Fukuda A. Goldenhar's syndrome associated with occipital meningoencephalocele--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2002;42(8):354-5.
- Kokavec R. Goldenhar syndrome with various clinical manifestations. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006; 43(5):628-34.
- Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K *et al*. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet*. 2007;143A:1087-90.
- Kumar A, Friedman JM, Taylor GP, Patterson MWH. Pattern of cardiac malformation in oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet*. 1993; 46:423-6.
- 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.

- Lawson K, Waterhouse N, Gault DT, Calvert ML, Botma M, Ng R. Is hemifacial microsomia linked to multiple maternities? *Br J Plast Surg.* 2002;55(6):474-8.
- Lemmerling MM, Vanzieleghem BD, Mortier GR, Dhooge IJ, Kunnen MF. Unilateral semicircular canal aplasia in Goldenhar's syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(7):1334-6.
- Lessick M, Vasa R, Israel J. Severe manifestations of oculoauriculovertebral spectrum in a cocaine exposed infant. *J Med Genet.* 1991;28(11):803-4.
- 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.
- Lisbôa RC, Mendez HMM, Paskulin GA. Síndrome de Goldenhar e variantes: relato de sete pacientes. *Rev AMRIGS.* 1987;31(4):265-9.
- Llano-Rivas I, González-del Angel A, del Castillo V, Reyes R, Carnevale A. Microtia: a clinical and genetic study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City. *Arch Med Res.* 1999;30(2):120-4.
- Luquetti DV, Heike CL, Hing AV, Cunningham ML, Cox TC. Microtia: Epidemiology and genetics. *Am J Med Genet A.* Epub 2011 Nov 21.
- Mahore A, Dange N, Nama S, Goel A. Facio-auriculo-vertebro-cephalic spectrum of Goldenhar syndrome. *Neurol India.* 2010;58(1):141-4.
- Martelli H Jr, Miranda RT, Fernandes CM, Bonan PR, Paranaíba LM, Graner E *et al.* Goldenhar syndrome: clinical features with orofacial emphasis. *J Appl Oral Sci.* 2010;18(6):646-9.
- Martinelli P, Maruotti GM, Agangi A, Mazzarelli LL, Bifulco G, Paladini D. Prenatal diagnosis of hemifacial microsomia and ipsilateral cerebellar hypoplasia in a fetus with oculoauriculovertebral spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(2):199-201.
- Mehta B, Nayak C, Savant S, Amladi S. Goldenhar syndrome with unusual features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(3):254-6.
- Mellor DH, Richardson JE, Douglas DM. Goldenhar's syndrome. Oculoauriculo-vertebral dysplasia. *Arch Dis Child.* 1973;48(7):537-41.
- 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 Original Article Series.* 1980;16:303-31.
- Mendelberg A, Ariel I, Mogle P, Arad I. Tracheo-oesophageal anomalies in the Goldenhar anomalad. *J Med Genet.* 1985;22(2):149-50.
- Merks JH, van Karnebeek CD, Caron HN, Hennekam RC. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet.* 2003;123:211-30.
- Miller MT, Strömland K, Ventura L, Johansson M, Bandim JM, Gillberg C. Autism with ophthalmologic malformations: the plot thickens. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:107-20

- Miura M, Sando I, Takasaki K, Haginomori S, Hirsch BE. Histopathologic study of temporal bone and eustachian tube in oculoauriculovertebral spectrum. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(10):922-7.
- Miyamoto RT, Hamaker RC, Lingeman RE. Goldenhar syndrome. Associated with submandibular gland hyperplasia and hemihypoplasia of the mobile tongue. *Arch Otolaryngol.* 1976;102(5):313-4.
- Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M. Nuchal translucency in multiple pregnancies. *Croat Med J.* 2000;41(3):266-9.
- Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica.* 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet.* 1992;44:425-8.
- Mortada A. Orbital dermo-lipoma with Goldenhar's syndrome and exophthalmos. *Br J Ophthalmol.* 1969;53(11):786-8.
- Nakajima H, Goto G, Tanaka N, Ashiya H, Ibukiyama C. Goldenhar syndrome associated with various cardiovascular malformations. *Jpn Circ J.* 1998;62(8):617-20.
- Neu KW, Friedman JM, Howard-Peebles PN. Hemifacial microsomia in cri du chat (5p-) syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1982;2:295-8.
- Northup JK, Matalon D, Hawkins JC, Matalon R, Velagaleti GV. Pericentric inversion, inv(14)(p11.2q22.3), in a 9-month old with features of Goldenhar syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2010;19(4):185-9.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) [site na Internet]. Baltimore e Bethesda: BeMcKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. Access: 12/03/2009.
- Ottaviano G, Calzolari F, Martini A. Goldenhar syndrome in association with agenesis of the internal carotid artery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(3):509-12.
- Ou Z, Martin DM, Bedoyan JK, Cooper ML, Chinault AC, Stankiewicz P *et al.* Branchiootorenal syndrome and oculoauriculovertebral spectrum features associated with duplication of SIX1, SIX6, and OTX2 resulting from a complex chromosomal rearrangement. *Am J Med Genet.* 2008;146A:2480-9.
- Paixão MP, Miot HA. Você conhece está síndrome? *An Bras Dermatol.* 2007;82:273-6.
- Palacios A, Pedro Carvalho A, de Castro R, Reis A. Goldenhar syndrome associated to posterior urethral valves. *Arch Esp Urol.* 2007;60(1):69-71.
- Palheta Neto FX, da Silva DL, Franco KMS, do Nascimento LF, Neville T, de Vaconcelos VF. Síndrome de Goldenhar - Um alerta para o Otorrinolaringologista. *Arq. Int. Otorrinolaringol.* 2007;11(2): 196-201.

- Papp Z, Gardó S, Walawska J. Probably monozygotic twins with discordance for Goldenhar syndrome. *Clin Genet.* 1974;5(2):86-90.
- Pashayan H, Pinsky L, Fraser FC. Hemifacial microsomia--oculo-auriculo-vertebral dysplasia. A patient with overlapping features. *J Med Genet.* 1970;7(2):185-8.
- Pauli RM, Jung JH, McPherson EW. Goldenhar association and cranial defects. *Am J Med Genet.* 1983;15(1):177-9.
- 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.
- Pierpont MEM, Moller JH, Gorlin RJ, Edwards JE. Congenital cardiac, pulmonary, and vascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia. *Ped Cardiol.* 1982;2:297-302.
- Pinheiro ALB; Araújo LC; Oliveira SB; Sampaio MCC; Freitas AC. Goldenhar's syndrome - case report. *Braz. Dent. J.* 2003;14 (1):67-70.
- Poonawalla HH, Kaye CI, Rosenthal IM, Pruzansky S. Hemifacial microsomia in a patient with klinefelter syndrome. *Cleft Palate J.* 1980;17:194-6.
- Poswillo D. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973;35(3):302-28.
- Pridjan G, Gill WL, Shapira E. Goldenhar sequence and mosaic trisomy 22. *Am J Med Genet.* 1995;59:411-3.
- Rao VA, Rao S, Lamba PA. Goldenhar's syndrome (an analysis of 10 cases and aetiological considerations). *Indian J Ophthalmol.* 1982;30(3):147-9.
- Rao VA, Kaliaperumal S, Subramanyan T, Rao KR, Bhargavan R. Goldenhar's sequence with associated juvenile glaucoma in Turner's syndrome. *Indian J Ophthalmol.* 2005;53(4):267-8.
- Ritchey ML, Norbeck J, Huang C, Keating MA, Bloom DA. Urologic manifestations of Goldenhar syndrome. *Urology.* 1994;43(1):88-91.
- Robinson A. and Linden MG. *Clinical Genetic Handbook.* 2nd ed. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1993.
- Robinson LK, Hoyme HE, Edwards DK, Jones KL. Vascular pathogenesis of unilateral craniofacial defects. *J Pediatr.* 1987;111(2):236-9.
- Roesch C, Steinbicker V, Korb C, von Rohden L, Schmitt J. Goldenhar anomaly in one triplet derived from intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Am J Med Genet.* 2001;101(1):82-3.
- Rollnick BR, Kaye CI. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. *Am J Med Genet.* 1983;15:233-53.
- Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristic of 294 patients. *Am J Med Genet.* 1987;26:361-75.

- Rooryck C, Stef M, Burgelin I, Simon D, Souakri N, Thambo JB *et al.* 2.3 Mb terminal deletion in 12p13.33 associated with oculoauriculovertebral spectrum and evaluation of WNT5B as a candidate gene. *Eur J Med Genet.* 2009;52(6):446-9.
- Rooryck C, Souakri N, Cailley D, Bouron J, Goizet C, Delrue MA *et al.* Array-CGH analysis of a cohort of 86 patients with oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet.* 2010;152A(8):1984-9.
- Rosa RFM, Pfeil JN, Zen PRG, Rosa RCM, Graziadio C, Paskulin GA. Variabilidade fenotípica na síndrome do cromossomo supernumerário der(22)t(11;22) (síndrome de Emanuel). *Rev paul pediatr.* 2010a;28:367-71.
- Rosa RF, Mombach R, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. Clinical characteristics of a sample of patients with cat eye syndrome. *Rev Assoc Med Bras.* 2010b;56:462-6.
- Rosa RF, Graziadio C, Lenhardt R, Alves RP, Paskulin GA, Zen PR. Central nervous system abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Arq Neuropsiquiatr.* 2010c;68:98-102.
- Rosa RF, Dall'agnol L, Zen PR, Pereira VL, Graziadio C, Paskulin GA. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and cardiac malformations. *Rev Assoc Med Bras.* 2010d;56:62-6.
- Rosa RF, Zen PR, Flores JA, Golendziner E, Pilla CB, Roman T *et al.* Oculo-auriculo-vertebral spectrum in patients with congenital heart defects. *Arq Bras Cardiol.* 2010e;95:436-9
- Rosa RF, Silva AP, Goetze TB, Bier Bde A, Almeida ST, Paskulin GA *et al.* Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(4):455-60.
- Russell LJ, Weaver DD, Bull MJ. The axial mesodermal dysplasia spectrum. *Pediatrics.* 1981;67(2):176-82.
- Ryan CA, Finer NN, Ives E. Discordance of signs in monozygotic twins concordant for the Goldenhar anomaly. *Am J Med Genet.* 1988;29(4):755-61.
- Schinzal AA, Smith DW, Miller JR. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr.* 1979;95(6):921-30.
- Scholtz AW, Fish JH 3rd, 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.
- Schrander-Stumpel CT, de Die-Smulders CE, Hennekam RC, Fryns JP, Bouckaert PX, Brouwer OF, *et al.* Oculoauriculovertebral spectrum and cerebral anomalies. *J Med Genet.* 1992;29:326-31.
- Setzer ES, Ruiz-Castaneda N, Severn C, Ryden S, Frias JL. Etiologic heterogeneity in the oculoauriculovertebral syndrome. *J Pediatr.* 1981;98(1):88-90.
- Shokeir MH. The Goldenhar syndrome: a natural history. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977;13(3C):67-83.

- Shprintzen RJ, Croft CB, Berkman MD, Rakoff SJ. Velopharyngeal insufficiency in the facio-auriculo-vertebral malformation complex. *Cleft Palate J*. 1980;17(2):132-7.
- Silva RCL, Alves FFS, Gonzaga Netto SS, da Silva CM. As alterações fonoaudiológicas na síndrome de Goldenhar – Relato de caso. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2008;13:290-5.
- Skarzyński H, Porowski M, Podskarbi-Fayette R. Treatment of otological features of the oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(7):915-21.
- Smithells RW, Newman CGH. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet*. 1992;29:719-23.
- Soltan HC, Holmes LB. Familial occurrence of malformations possibly attributable to vascular abnormalities. *J Pediatr*. 1986;108(1):112-4.
- Stahl-Maugé C, Weiss-Wichert P, Propping P. Familial pericentric inversion of chromosome 1 in a boy with Goldenhar's syndrome. *Hum Genet*. 1982;61(1):78.
- Stanojević M, Stipoljev F, Koprčina B, Kurjak A. Oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) spectrum associated with pericentric inversion 9: coincidental findings or etiologic factor? *J Craniofac Genet Dev Biol*. 2000;20(3):150-4.
- Stevenson RE, Hall JG. *Human Malformations and Related Anomalies*. 2nd ed. New York. 2006; 9-10.
- Strömland K, Miller M, Sjögreen L, Johansson M, Joelsson B-M E, Billstedt E *et al*. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible development risk factors. *Am J Med Genet*. 2007;143A:1317-25.
- Tasse C, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke H-J, 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;48:397-411.
- Tasse C, Majewski F, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Gillissen-Kaesbach G *et al*. A family with autosomal dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Clin Dysmorphol*. 2007;16(1):1-7.
- Tillman O, Kaiser HJ, Killer HE. Pseudotumor cerebri in a patient with Goldenhar's and Duane's syndromes. *Ophthalmologica*. 2002;216(4):296-9.
- 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.
- Townes PL, White MR. Inherited partial trisomy 8q (22qter). *Am J Dis Child*. 1978;132:498-501.
- Tsirikos AI, McMaster MJ. Goldenhar-associated conditions (hemifacial microsomia) and congenital deformities of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(13):400-7.
- Van Meter TD, Weaver DD. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and the CHARGE association: clinical evidence for a common pathogenetic mechanism. *Clin Dysmorphol*. 1996;5(3):187-96.

- Vendramini S, Richieri-Costa A, Guion-Almeida ML. Oculoauriculovertebral spectrum with radial defects: a new syndrome or an extension of the oculoauriculovertebral spectrum? Report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:411-21.
- Vendramini-Pittoli S, Kokitsu-Nakata NM. Oculoauriculovertebral spectrum: report of nine familial cases with evidence of autosomal dominant inheritance and review of the literature. *Clin Dysmorphol.* 2009;18(2):67-77.
- Verma MJ, Faridi MM. Ocular motility disturbances (Duane retraction syndrome and double elevator palsy) with congenital heart disease, a rare association with Goldenhar syndrome--a case report. *Indian J Ophthalmol.* 1992;40(2):61-2.
- Verona LL, Damian NG, Pavarina LP, Ferreira CH, Melo DG. Monozygotic twins discordant for Goldenhar syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(1):75-8.
- Volpe P, Gentile M. Three-dimensional diagnosis of Goldenhar syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(7):798-800.
- Wang RY, Earl DL, Ruder RO, Graham JM Jr. Syndromic ear anomalies and renal ultrasounds. *Pediatrics.* 2001;108(2):E32.
- Wang R, Martinez-Frías ML, Graham Jr JM. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: a case-based and case-control approach. *J Pediatr.* 2002;141:611-7.
- Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. Demographic and reproductive factors associated with hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004a; 41:494-500.
- Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Mitchell AA, Mulliken JB. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004b; 70:389-95.
- Weyers H, Thier CJ. [Mandibulo-facial abnormalities and their differentiation from an oculo-vertebral syndrome]. *J Genet Hum.* 1958;7(3):143-73.
- Wieczorek D, Ludwig M, Boehringer S, Jongbloet PH, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B. Reproduction abnormalities and twin pregnancies in parents of sporadic patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum/Goldenhar syndrome. *Hum Genet.* 2007;121:369-76.
- Wikstrand MH, Strömmland K, Flodin S, Bergh C, Wennerholm UB, Hellström A. Ophthalmological findings in children born after intracytoplasmic sperm injection. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(2):177-81.
- Wilson GN. Cranial defects in the Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet.* 1983;14(3):435-43.
- Wilson GN, Barr M Jr. Trisomy 9 mosaicism: another etiology for the manifestations of Goldenhar syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1983;3(4):313-6.
- Witters I, Schreurs J, Van Wing J, Wouters W, Fryns JP. Prenatal diagnosis of facial clefting as part of the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Prenat Diagn.* 2001;21(1):62-4.

Xu J, Fan YS, Siu VM. A child with features of Goldenhar syndrome and a novel 1.12 Mb deletion in 22q11.2 by cytogenetics and oligonucleotide array CGH: is this a candidate region for the syndrome? *Am J Med Genet.* 2008;146A:1886-9.

Yanagihara N, Yanagihara H, Kabasawa I. Goldenhar's syndrome associated with anomalous internal auditory meatus. *J Laryngol Otol.* 1979;93(12):1217-22.

Yokochi K, Terasawa S, Kono C, Fujishima I. Dysphagia in children with oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Dysphagia.* 1997;12(4):222-5.

Yovich J, Mulcahy M, Matson P. IVF and Goldenhar syndrome. *J Med Genet.* 1987;24(10):644.

Zen PRG, de Moraes FN, Rosa RFM, Graziadio C, Paskulin GA. Clinical characteristics of patients with Fanconi anemia. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29 (3):392-9.

## 2. Objetivos

O EOAV é considerado uma condição etiologicamente heterogênea e com uma ampla variabilidade fenotípica, sendo que são poucos os estudos prospectivos que utilizam critérios clínicos para seleção e avaliação citogenética complementar em todos os indivíduos. O reconhecimento precoce e a compreensão detalhada dos aspectos relacionados à etiologia, manifestações clínicas e evolução dos pacientes com o EOAV são essenciais para o seu manejo. Portanto, essa definição permite tanto a identificação e o tratamento de anormalidades associadas como pode influenciar no aconselhamento genético a ser ministrado ao indivíduo e sua família.

Assim, os objetivos do nosso estudo foram:

Principal:

Verificar as características clínicas e citogenéticas de pacientes com fenótipo clínico de EOAV.

Secundários:

1. Avaliar fatores familiares e gestacionais, como exposição a agentes teratogênicos e doenças maternas, que possam estar relacionados à etiologia do EOAV;

2. Verificar aspectos associados à evolução clínica dos pacientes com EOAV, como aquisição de marcos de desenvolvimento, intercorrências e intervenções médicas, internações hospitalares e possíveis fatores prognósticos;

3. Criar um banco de suspensão de células fixadas e de DNA para posterior análise citogenética e molecular de marcadores ou genes relacionados ao fenótipo de EOAV.

**3. Artigo científico redigido em inglês**

**Clinical and Cytogenetic Features of a Brazilian Sample of Patients with  
Phenotype of Oculoauriculovertebral Spectrum**

Alessandra Pawelec da Silva, Rafael Fabiano Machado Rosa, Patrícia Trevisan,  
Juliana Cavalheiro Dornelles, Camila Saporiti Mesquita, Giorgio Adriano Paskulin,  
Paulo Ricardo Gazzola Zen

Artigo submetido ao "American Journal of Medical Genetics Part A".

## **Clinical and Cytogenetic Features of a Brazilian Sample of Patients with Phenotype of Oculoauriculovertebral Spectrum**

Alessandra Pawelec da Silva,<sup>1,2</sup> Rafael Fabiano Machado Rosa,<sup>1,2,3</sup> Patrícia Trevisan,<sup>1</sup> Juliana Cavalheiro Dorneles,<sup>4</sup> Camila Saporiti Mesquita,<sup>4</sup> Giorgio Adriano Paskulin,<sup>1,2,5</sup> Paulo Ricardo Gazzola Zen<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brazil.

<sup>2</sup>Clinical Genetics, UFCSPA and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brazil.

<sup>3</sup>Clinical Genetics, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), RS, Brasil.

<sup>4</sup>Graduation in Pharmacy, UFCSPA, RS, Brazil.

<sup>5</sup>Departament of Clinical Medicine, UFCSPA, RS, Brazil.

Running title: da Silva et al. (2013), Oculoauriculovertebral spectrum in Brazil.

### **Correspondence:**

Prof. Paulo Ricardo Gazzola Zen, MD PhD

Genética Clínica – UFSCPA

Rua Sarmiento Leite, 245 / 403

CEP: 90050-170 Porto Alegre - RS – Brazil

Phone: 55-51-33038771

Fax: 55-51-33038810

E-mail: [paulozen@ufcspa.edu.br](mailto:paulozen@ufcspa.edu.br)

**Abstract**

Oculoauriculovertebral spectrum (OAVS) is considered a defect of embryogenesis involving structures originated from the first branchial arches. Our objective was to describe the clinical and cytogenetic findings of a sample of patients with OAVS phenotype. The sample consisted of 23 patients who presented findings in at least two of the four areas: oro-cranio-facial, ocular, auricular and vertebral. Cytogenetic abnormalities were observed in 3 cases and consisted of: 47,XX,+mar; 47, XX,+mar/46,XX and 46,XX,t(6;10)(q13; q24). There were no cases of 22q11 and 5p microdeletions, or Fanconi anemia. We observed cases of OAVS with gestational history of exposition to fluoxetine, retinoic acid and crack. One of our patients was a discordant monozygotic twin that showed asymmetric growth restriction during pregnancy. Our OAVS patients were characterized by a broad clinical spectrum, with frequent complications and needing for surgical procedures (both cosmetic and curative) and hospitalizations. Some patients also showed atypical findings as a lower limb reduction defect and a tumor in the distal third of the right arm, suggestive of hemangioma/lymphangioma. Despite the absence of patients with Fanconi anemia, this study tries to emphasize the importance of differential diagnosis of OAVS with this condition. Furthermore, the authors suggest that the analysis of metaphases plaques through karyotypic examination was expanded in cases without a definite etiology for OAVS, to increase the possibility that cases of mosaicism can be identified.

**Key-words:** Goldenhar syndrome, oculoauriculovertebral spectrum, FISH, Fanconi anemia, mosaicism, teratogens, twin.

## Introduction

Oculoauriculovertebral spectrum (OAVS) or Goldenhar syndrome is a condition with a great variety of clinical manifestations and its frequency ranges from 1 to each 4000-45000 live births [Poswillo, 1973; Morrison et al., 1992]. Its main findings consist of abnormalities, usually asymmetric, involving face, eyes, ears and spine. OAVS is considered a defect of embryogenesis involving structures originated from the first branchial arches, possibly due to a vascular insult [Poswillo, 1973] or altered migration of neural crest cells [Cohen et al., 1989]. Although individuals affected by OAVS are cytogenetically normal, similar phenotypes can be found in patients with different chromosomal [Wilson e Barr, 1983] and gene abnormalities [Cohen et al., 1989; Kosaki et al., 2007], as well as exposed to different teratogens [Cohen et al., 1989], being important to perform differential diagnosis.

There are few prospective studies that used the same clinical criteria for patient selection and that systematically performed cytogenetics evaluation through fluorescent in situ hybridization (FISH) in all individuals with OAVS [Tasse et al., 2005; Digilio et al., 2008].

Thus, the aim of our study was to describe the clinical and cytogenetic features of a patients sample with phenotype of OAVS and evaluate family factors and pregnancy outcomes, such as exposure to teratogenic agents and maternal diseases, which may be related to OAVS etiology. Furthermore, we seek to verify aspects associated with clinical outcome of patients with OAVS, as acquisition of developmental milestones, medical interventions and complications, hospitalizations and possible prognostic factors.

## Material and Methods

Patients who composed our sample are among those with phenotype of OAVS evaluated in the Clinical Genetics of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) from 1975 to 2011. Part of them has been described retrospectively in three studies that evaluated the frequency of cardiac malformations, abnormalities of the central nervous system and ears alterations among the patients with OAVS [Rosa et al., 2010a; Rosa et al., 2010b; Rosa et al., 2011]. From a total of 38 patients evaluated during this period, 15 were located and agreed to participate. They answered a structured questionnaire and were examined again. Moreover, 8 patients were further added to the sample, totaling 23 patients. All of them were subjected to high-resolution GTG-Banding karyotype in peripheral blood with score of 100 metaphases plaques in order to increase the possibility of detection of chromosomal mosaicism. Fluorescent in situ hybridization (FISH) for 22q11 and 5p microdeletions, using the probes TelVysion™ TUPLE 1 and TelVysion™ 5p SG (Abbott Molecular Inc.), and search for chromosomal instability for Fanconi anemia, through the use of diepoxybutane, based on Auerbach et al. [1981], were also performed. The inclusion criteria used were those suggested by Strömland et al. [2007], i.e., patients who presented phenotype of OAVS with clinical abnormalities in at least 2 of the following areas: 1) oro-cranio-facial, 2) ocular, 3) auricular and 4) vertebral. We excluded patients whose contact was not possible, that did not meet the diagnostic criteria or refused to participate in the study. Patients with abnormal cytogenetics were also excluded from clinical analysis. For each patient, an evaluation form with data regarding your identity, medical history,

pregnancy and family, physical/dysmorphological findings and results of complementary tests was completed. Abnormalities in other organs or systems (such as results of ophthalmic, otorhinolaryngological, cardiac, neurological and radiological evaluations) were also noted. The study was approved by the Ethics Committee of the institution and all patients or guardians signed an informed consent form.

## Results

Of the total 23 patients who fulfilled the clinical criteria for inclusion in the study, 3 showed abnormalities in their karyotypes: 47,XX,+mar; 47,XX,+mar/46,XX and 46,XX,t(6;10)(q13;q24) (Fig. 1). In 1 case was verified a constitutional polymorphism, a 9qh inversion – 46,XX,inv(9)(p11q13) (patient 16). There were no cases of 22q11 and 5p microdeletions through FISH, or of Fanconi anemia through studies of chromosomal breaks. However, it is noteworthy the fact that the marker chromosome of the patient without mosaicism was also marked by the probe TUPLE 1, indicating that at least part of it originates from chromosome 22. Karyotypic studies of the parents were not performed.

As for the patients with normal cytogenetic analysis, their ages ranged from 2 days to 24 years, with an average of 6.7 years and a median of 7 years. There was a predominance of male patients (60%), and most of the sample (55%) completed 3 criteria of Strömmland et al. [2007] (Table I). The average maternal age was 29.2 years and the mean paternal age was 33.2 years. As for maternal diseases or complications, these were observed in 9 cases (45%): 3 mothers with bleeding in the first trimester, 2 with hypertension; 1 with an insulin-dependent diabetes who presented ketoacidosis during pregnancy (patient 18);

2 with gestational diabetes; 1 with depression, having made use of fluoxetine (patient 4) and 1 was in use of retinoic acid in the first trimester (patient 17).

Four were smokers, 2 reported alcohol intake and 1 referred use of crack (patient 3).

As for obstetric ultrasound, this was done in 14 cases (70%), and abnormalities were identified in only 50%. In 2 cases was observed polyhydramnios and in 1, oligohydramnios and cleft lip, in 2 cases the ultrasound revealed congenital heart disease, and in other 2, intrauterine growth restriction. One of these cases consisted of a discordant monozygotic twin, i.e., the other twin was normal.

There was an asymmetric growth restriction, affecting only the fetus with phenotype of OAVS (the twin 1). Assisted reproduction techniques were not used in this case. There were no signs of fetal transfusion, oligohydramnios or polyhydramnios. The sizes of bladders were also appropriate for gestational age. An increased resistance of fetal umbilical artery was observed in the fetus with OAVS (this was 0.73, and the normality ranges from 0.46 to 0.7), without signs of fetal centralization. The biophysical profile was also decreased in twin 1, due to the absence of breathing movements. Children had born weighing 1530 g (twin with OAVS) and 2100 g, respectively (Fig. 2 and 3). There was no consanguinity between the parents of patients with OAVS of the sample. Three cases showed a pattern suggestive of familial recurrence, with preauricular tags in maternal grandfather of case 8, and grade IV microtia and ear canal agenesis in the father of case 15, and hemifacial microsomia in the father of the case 18. The main features presented by patients with normal cytogenetic analysis and OAVS can be seen in Table I and in Fig. 4. Seven cases had congenital heart disease, which were: patent ductus arteriosus (n= 4), ventricular septal defect

(n= 3), persistent foramen ovale (n= 2), complete atrioventricular septal defect (n= 1), tetralogy of Fallot (n= 1), transposition of the great arteries (n= 1) and stenosis of left pulmonary artery (n= 1). Of these 7 patients, 2 died. One of them, the case 12, had a large patent ductus arteriosus, persistent foramen ovale and restrictive muscular ventricular septal defect, with death within the first 2 months of life and the other, the case 13, showed complete atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot with mild outflow obstruction of the right ventricle, with death at 8 months.

In 11 cases (55%) were identified neuropsychomotor delay, and 10 also had speech delay and in 8 was observed learning difficulties. Of these, some underwent to further central nervous system investigation (9 patients underwent brain computed tomography, 2 patients underwent to magnetic resonance imaging and 3 underwent to both exams) with abnormalities observed in 40% of the patients evaluated. Among the alterations observed were: dysgenesis of the corpus callosum with lipoma (n= 1), absence of the septum pellucidum (n= 1), hypothalamic hamartoma (n= 1), hydrocephalus secondary to stenosis of Sylvius aqueduct (n= 1), diffuse cortical atrophy (n= 1), periventricular white matter hyperintensities (n= 1), thinning of the corpus callosum (n= 1) and moderately enlargement of the ventricular system (n= 1). Eight patients underwent computed tomography of the ear and mastoid, with abnormalities verified in 7 of them (87.5%). These included external auditory canal atresia (n= 4), poor pneumatization of the mastoid (n= 3), rudimentary middle ears and ossicle chains (n= 1), abnormality of the cochlea and semicircular canals (n = 1), unilateral increase in the dimensions of the semicircular canal (n= 1), anterior displacement of the ossicular chain (n= 1), abnormal morphology of the

ossicular chain (n= 1), ossicles fused and adhered to the attic (n= 1) and hypoplasia of the oval window (n= 1).

Radiographs of the spine were performed in 11 patients, of whom 7 (63%) had vertebral malformations (Table I). Other skeletal abnormalities included cervical rib (n= 1), presence of 13 ribs (n= 1), forearm bones of a limb longer than the other (n= 1), moderate enlargement of metacarpals and phalanges (n= 1) clubfoot (n= 1) and amputation of the 1st, 2nd and 3rd metatarsal bones (n= 1) (Fig. 5). None of them had a radial abnormality. Sixteen patients underwent abdominal ultrasound, and alterations were identified in 31% of the patients. These included unilateral renal agenesis (n= 2), nephrolithiasis (n= 1), hypertrophic pyloric (n= 1) and liver mass (n = 1).

The patients presented various complications that were related to their clinical manifestations. Case 1 had to undergo surgeries at various stages of his life as a result of its clinical findings, such as hypertrophic pyloric stenosis (operated in the neonatal period), recurrent otitis (ear tube placement), malformation of the ear and cleft palate (the latter operated more than once). Case 2, despite several anomalies, did not undergo to any kind of surgery. Case 5, due to the clubfoot deformity, reduction defect on the other foot and ear malformation, required some corrective surgeries. Case 6 needed to be submitted to surgery for distraction of the mandible, partial glossectomy, tonsillectomy and gastrostomy, and has been hospitalized several times due to pneumonia and bronchitis. Case 7, one of the most committed, is noteworthy. He needed to undergo numerous surgeries such as mandibular distraction, surgical correction of shallow orbit, expanding stent placement in the eye, excision of epibulbar

dermoid, correction of upper eyelid coloboma, excision of preauricular tags and arthrodesis of spine.

The case 8 had to undergo laparotomy due to liver mass and surgeries to correct macrostomia and appendices, as well as tube placement in the ear. The case 9 underwent surgery for ventricular septal defect at 6 months and then lost the follow up. Correction of cleft palate, or of microtia were not performed. The case 10 underwent orchidopexy. The case 11 underwent about 10 surgeries to repair cleft lip and palate. Case 14 had seizures from the neonatal period up to 1 year to 6 years. She also had a history of vaginal bleeding at 3 years and enuresis since age 5. The case 15 also had a solid mass in the right upper limb since birth, which had been growing, and at 2 years a hemangioma or lymphangioma was detected, according to magnetic resonance imaging. He is waiting for evaluation of plastic surgery (Fig. 5). The case 17, whose mother used retinoic acid in early pregnancy (pregnancy was not planned; exchange of the contraceptive was made while use retinoic acid) underwent surgery for congenital heart disease at birth and had cleft palate (not yet corrected at 3 years). He was hospitalized several times during the first year of life due to bronchopneumonia. The case 18 also had cryptorchidism and severe gastro-oesophageal reflux, having been subjected to surgery for hiatal hernia in the neonatal period. The case 20 needed to be submitted to tracheostomy, jaw distraction surgery, reconstruction of the jaw (using bone graft) and excision of preauricular tags.

## Discussion

Despite all the efforts to elucidate the genetic cause for OAVS and the existence of numerous candidate genes, these have not yet been found, persisting the impression that this condition has a complex etiology [Huang et al., 2010]. This reinforces the hypothesis of genetic heterogeneity and varied pathogenic mechanisms as contributing causes of this clinical entity, including epigenetic inheritance [Rooryck et al., 2010].

Currently, there is no specific diagnostic test for OAVS, so that clinical assessment remains the first tool to be used, associated with cytogenetic analysis and imaging tests. It has been reported the occurrence of overlapping clinical manifestations of OAVS with other entities, such as VACTERL

[Bergman et al., 2003], CHARGE and OEIS associations [Källén et al., 2004].

According to some authors, VACTERL association and OAVS are a spectrum of anomalies derived from mesenchymal structures, probably caused by the same pathogenic mechanism [Bergman et al., 2003]. The role of exogenous factors in different period of embryogenesis triggers a similar pattern of malformations, but this pattern appears to be more related to the time of disruption than the pathogen itself [Bergman et al., 2003]. These reports reinforce the need for further investigation of the various systems using imaging so that the diagnosis can be established more consistently.

Similarly, the association VACTERL may also have clinical findings that overlap with Fanconi anemia, such as radial, cardiac and renal abnormalities [Faivre et al., 2005]. In front of the genetic predisposition to cancer in individuals with Fanconi anemia, some authors recommend that differential diagnosis is established, which can be accomplished by testing for chromosome breakage,

using an inductor, commonly the diepoxybutane [Faivre et al., 2005; Zen et al., 2011]. Note, then, that both VACTERL association, such as Fanconi anemia and OAVS may have overlapping clinical manifestations. Therefore, we also search for Fanconi anemia in our study. Although we did not find any patient with Fanconi anemia, our study was unique in the literature to perform such analysis. Interestingly, Vendramini et al. [2007] reported 14 cases with phenotype of OAVS and radial defects, a finding often seen in Fanconi anemia [Zen et al., 2011], and proposed that this would represent a subset within OAVS. However, no analysis was performed to exclude Fanconi anemia in these cases. Therefore, we suggest that this evaluation was investigated in more samples of patients with phenotype of OAVS, in order to verify or exclude the existence of such association since most cases of OAVS do not present a definite etiology. This would be of great importance for diagnostic definition and appropriate management and genetic counseling of patients.

In our sample, a patient with phenotype of OAVS had mosaicism 47,XX,+mar/46,XX, and, standardized analysis of a larger number of metaphases enabled identification of this abnormality. This individual also was part of the study by Rosa et al. [2010c]. Mosaic abnormalities may be unilateral or bilateral, depending on the period of blastogenesis in which the mutation occurs. Earlier the event occur, greater is the impairment of the individual. Typically, phenotypic alterations of mosaic never occur in all tissues, so that many of them are asymmetric, and several present associated malformations [Woods et al., 1994; van Steensel et al., 2004], such as is observed in OAVS. Furthermore, it is noteworthy that the mosaicism has been considered a possible cause for other conditions that are often associated with asymmetry and a possible

vascular disruptive cause, as the sequence of Poland [Bouwes Bavinck et al., 1986; van Steensel et al., 2004]. The observation, both in literature and in our study, of cases with phenotype of OAVS showing chromosome mosaicism [Hodes et al., 1981; Wilson e Barr, 1983; Pridjan et al., 1995; Rao et al., 2005; Rosa et al., 2010c] reinforce the etiological heterogeneity of OAVS and stand out the importance of the karyotype with a large cell count. As the proportion of altered cells are very variable, it seems appropriate to suggest that, in front of an individual with phenotype of OAVS, analysis of metaphases should be expanded to increase the possibility that mosaicism is found. In our study, we analyzed a total of 100 metaphases for each patient. This analysis identifies mosaicisms up to 3% for a confidence interval of 95% [Hook, 1977]. And this analysis allowed us to identify one case of mosaicism, composed of a cell line with the presence of a marker chromosome in 68 cells and a cell line with 32 normal cells (47,XX,+mar [68]/46,XX [32]). Clinical evaluation of this patient was consistent with a diagnosis of cat eye syndrome, i.e., the marker chromosome was an inv dup(22)(pter->q11.2::q11.2->pter) [Rosa et al., 2010c].

Because phenotypes similar to OAVS have been described in patients with 22q11 and 5p microdeletions [Derbent et al., 2003; Ala-Mello et al., 2008], we conducted the study of these microdeletions through FISH. However, we did not find patients with these cytogenetic abnormalities in our sample. Thus, our results were so similar to the studies of Tasse et al. [2005] and Digilio et al. [2008].

As already described in the literature, in our sample we also observed cases of OAVS related to drug or teratogenic exposure in pregnancy. These included one patient with gestational exposure to fluoxetine [Farra et al., 2010] and

another to retinoic acid [Lammer et al., 1985]. These reports reinforce the likelihood of association of the phenotype of OAVS with these medications. Interestingly, in experimental models there is description of association of serotonin uptake inhibitors exposure, as fluoxetine, and development of craniofacial abnormalities [Shuey et al., 1992]. Moreover, the occurrence, in our study, of cases of OAVS whose mothers had vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy and diabetes mellitus reinforce the hypothesis of vascular disruption [Poswillo, 1973, Cohen et al., 1989]. In our sample there was also a patient exposed to crack, an impure form of cocaine, and Lessick et al. [1991] reported a case of OAVS in association with this illicit drug.

It is known that nowadays it is possible to perform prenatal diagnosis of OAVS through fetal ultrasound from the fourteenth week of pregnancy, especially in cases with more severe manifestations [De Catte et al., 1996]. However, it is noteworthy that from the 14 patients in our study who underwent to fetal sonographic evaluation, half had tests considered normal. For example, during the pregnancy of case 7, who had multiple malformations, were conducted several ultrasound examinations, which revealed only polyhydramnios. The parents of this patient were very surprised with the birth of a child with multiple malformations whose prenatal tests showed no abnormalities. At beginning, they revealed that they might have chosen to try to interrupt the pregnancy if the abnormalities had been identified early.

In our sample, there was also a case of a twin with phenotype of OAVS. This patient was briefly described by Goetze et al. [2012]. She was a monozygotic and discordant twin. As in other studies that have observed a large number of case reports of OAVS between concordant or discordant twins [Wieczorek et

al., 2007], persists the impression that there is an association between twinning and OAVS, whose causes may be inherent to the twinning, be of maternal origin or related to both [Boles et al., 1987]. It is noteworthy in our case, however, the presence of a possible vascular component related to OAVS, since only the affected fetus showed increased resistance in the umbilical artery and asymmetric growth restriction.

As for family history, consanguinity between parents, as observed in our sample, has been rarely reported [Pashayan et al., 1970]. We observed 3 patients (15%) who had family members, especially in the first degree, with findings pertaining to OAVS, suggesting a possible pattern of familial recurrence. Rollnick and Kaye [1983] found that 45% of patients with OAVS of their sample had a similar story. They especially had minor anomalies, such as preauricular tags. Tasse et al. [2005] postulated that more severe malformations may appear in offspring of patients who have these minor ear anomalies and proposed that they be included as minor criteria of the spectrum. As noted in the results, patients with OAVS are characterized by a wide clinical spectrum, with frequent complications and need for surgical procedures (both cosmetic and curative) and hospitalizations. Thus, these patients usually require multidisciplinary assessment and monitoring, especially early in life, in order to optimize treatment. The severity is also variable, and cardiac malformations are common and considered the main limiting factor for survival. Some patients may also present OAVS with atypical findings, perhaps reflecting the heterogeneity associated with its etiology. For example, our patient 5 showed a reduction defect of lower limb, suggestive of a vascular disruption. Interestingly, this is considered, as seen before, one of the most accepted hypotheses to

explain the OAVS [Poswillo, 1973, Cohen et al.,1989]. Our patient 15 had a tumor in the distal third of the right arm, suggestive of a hemangioma/lymphangioma, a finding not yet described in the literature. None of our patients with OAVS had a radial abnormality of upper limbs, a common finding in Fanconi anemia. Perhaps, this might have been correlated with the fact that we found no patients with Fanconi anemia in our sample.

Thus, despite the difficulty of establishing the specific etiological diagnosis, the authors believe that this should always be pursued to provide appropriate genetic counseling to families. Early recognition, even intrauterine, and detailed understanding of the issues related to etiology, clinical features and outcome of patients with OAVS are essential for its treatment and prognosis.

### **Acknowledgement**

We would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) for the scholarships received. This study was also supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasilia, Brazil)

### **References**

- Ala-Mello S, Siggberg L, Knuutila S, von Koskull H, Taskinen M, Peippo M. 2008. Further evidence for a relationship between the 5p15 chromosome region and the oculoauriculovertebral anomaly. *Am J Med Genet* 146A:2490-4.
- Auerbach AD. 2009. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res* 668:4-10.

- Bergmann C, Zerres K, Peschgens T, Senderek J, Hörnchen H, Rudnik-Schöneborn S. 2003. Overlap between VACTERL and hemifacial microsomia illustrating a spectrum of malformations seen in axial mesodermal dysplasia complex (AMDC). *Am J Med Genet A* 121A:151-5.
- Boles DJ, Bodurtha J, Nance WE. 1987. Goldenhar complex in discordant monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet.* 28:103-9.
- Bouwes Bavinck JN, Weaver DD. 1986. Subclavian artery supply disruption sequence: Hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. *Am J Med Genet* 23:903–18.
- Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. 1989. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J* 26:276-86.
- De Catte L, Laubach M, Legein J, Goossens A. 1996. Early prenatal diagnosis of oculoauriculovertebral dysplasia or the Goldenhar syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 8:422-4.
- Derbent M, Yilmaz Z, Baltaci V, Saygili A, Varan B, Tokel K. 2003. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet* 116A:129-35.
- Digilio MC, Calzolari F, Capolino R, Toscano A, Sarkozy A, de Zorzi A, Dallapiccola B, Marino B. 2008. Congenital heart defects in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet* 146A:1815-9.
- Faivre L, Portnoï, Pals G, Stoppa-Lyonnet D, Le Merrer M, Thauvin-Robinet C, Huet F, Mathew CG, Joenje H, Verloes A, Baumann C. 2005. Should

chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *Am J Med Genet* 137:55-8.

Farra C, Yunis K, Mikati M, Yazbeck N, Majdalani M, Awwad J. 2010.

Goldenhar syndrome associated with prenatal maternal Fluoxetine ingestion: Cause or coincidence? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88:582-5.

Goetze TB, Rosa RFM, Zen PRG, da Cunha AC, Guaitolini J, Telles JAB. 2012.

Monozygotic twins discordant for the oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar syndrome). *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia* 16:378.

Hodes ME, Gleiser S, DeRosa GP, Yune HY, Girod DA, Weaver DD, Palmer

GG. 1981. Trisomy 7 mosaicism and manifestations of Goldenhar syndrome with unilateral radial hypoplasia. *J Craniof Genet Dev Biol* 1:49-55.

Hook EB. 1977. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95%, and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet* 29:94-7.

Huang XS, Li X, Tan C, Xiao L, Jiang HO, Zhang SF, Wang DM, Zhang JX.

2010. Genome-wide scanning reveals complex etiology of oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Tohoku J Exp Med* 222:311-8.

Källén K, Robert E, Castilla EE, Mastroiacovo P, Källén B. 2004. Relation

between oculo-auriculo-vertebral (OAV) dysplasia and three other non-random associations of malformations (VATER, CHARGE, and OEIS). *Am J Med Genet A* 127A:26-34.

Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, Kosaki K.

2007. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet* 143A:1087-90.

- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW, Lott IT, Richard JM, Sun SC. 1985. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837-41.
- Lessick M, Vasa R, Israel J. 1991. Severe manifestations of oculoauriculovertebral spectrum in a cocaine exposed infant. *J Med Genet* 28:803-4.
- Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. 1992. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet* 44:425-8.
- Pashayan H, Pinsky L, Fraser FC. 1970. Hemifacial microsomia--oculo-auriculo-vertebral dysplasia. A patient with overlapping features. *J Med Genet* 7:185-8.
- Poswillo D. 1973. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 35:302-28.
- Pridjan G, Gill WL, Shapira E. 1995. Goldenhar sequence and mosaic trisomy 22. *Am J Med Genet* 59:411-3.
- Rao VA, Kaliaperumal S, Subramanyan T, Rao KR, Bhargavan R. 2005. Goldenhar's sequence with associated juvenile glaucoma in Turner's syndrome. *Indian J Ophthalmol* 53:267-8.
- Rollnick BR, Kaye CI. 1983. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. *Am J Med Genet* 15:233-53.
- Rooryck C, Souakri N, Cailley D, Bouron J, Goizet C, Delrue MA, Marlin S, Lacombe FD, Arveiler B. 2010. Array-CGH analysis of a cohort of 86 patients with oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet A* 152A:1984-9.

- Rosa RF, Dall'agnol L, Zen PR, Pereira VL, Graziadio C, Paskulin GA. 2010a. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and cardiac malformations. *Rev Assoc Med Bras* 56:62-6.
- Rosa RF, Graziadio C, Lenhardt R, Alves RP, Paskulin GA, Zen PR. 2010b. Central nervous system abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Arq Neuropsiquiatr* 68:98-102.
- Rosa RF, Mombach R, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. 2010c. Clinical characteristics of a sample of patients with cat eye syndrome. *Rev Assoc Med Bras* 56:462-5.
- Rosa RF, Silva AP, Goetze TB, Bier Bde A, Almeida ST, Paskulin GA, Zen PR. 2011. Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Braz J Otorhinolaryngol* 77:455-60.
- Shuey DL, Sadler TW, Lauder JM. 1992. Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. *Teratology* 46:367-78.
- Strömmland K, Miller M, Sjögreen L, Johansson M, Joelsson B-M E, Billstedt E, Gillberg C, Danielsson S, Jacobsson C, Andersson-Norinder J, Granström G. 2007. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible development risk factors. *Am J Med Genet* 143A:1317-25.
- Tasse C, Majewski F, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D. 2007. A family with autosomal dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Clin Dysmorphol* 16:1-7.
- Van Steensel MA. 2004. Poland anomaly: not unilateral or bilateral but mosaic. *Am J Med Genet A* 125A:211-2

Vendramini S, Richieri-Costa A, Guion-Almeida ML. 2007.

Oculoauriculovertebral spectrum with radial defects: a new syndrome or an extension of the oculoauriculovertebral spectrum? Report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. *Eur J Hum Genet* 15:411-21.

Wieczorek D, Ludwig M, Boehringer S, Jongbloet PH, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B. 2007. Reproduction abnormalities and twin pregnancies in parents of sporadic patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum/Goldenhar syndrome. *Hum Genet* 121:369-76.

Wilson GN, Barr M Jr. 1983. Trisomy 9 mosaicism: another etiology for the manifestations of Goldenhar syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 3:313-6.

Woods CG, Bankier A, Curry J, Sheffield LJ, Slaney SF, Smith K, L Voullaire, D Wellesley. 1994. Asymetry and skin pigmentary anomalies in chromosome mosaicism. *J Med Genet* 31:694-701.

Zen PRG, de Moraes FN, Rosa RFM, Graziadio C, Paskulin GA. 2011. Clinical characteristics of patients with Fanconi anemia. *Rev Paul Pediatr* 29:392-9.

## Legends



Figure 1. Craniofacial features of the patients with cytogenetic abnormalities:

46,XX,t(6;10)(q13;q24) (patient 21); 47,XX,+mar (patient 22), and  
47,XX,+mar/46,XX (patient 23).

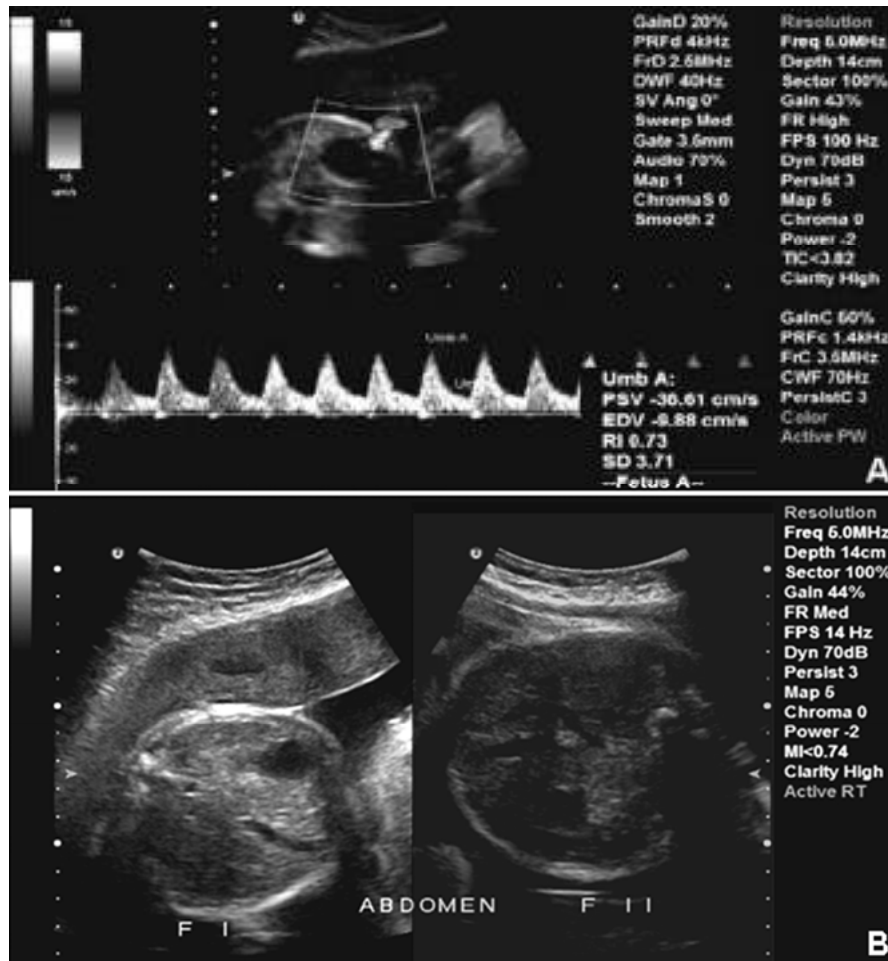


Figure 2. Obstetric ultrasound showing increased resistance of umbilical artery of fetus I (with OAVS) (A) and differences between the abdominal circumferences of the fetus I (OAVS) and II (normal) (B).



Figure 3. Craniofacial aspect of the twins. The patient with phenotype of OAVS can be seen at left.



Figure 4. Craniofacial appearance of the patients with phenotype of OAVS and normal cytogenetic evaluation.



Figure 5. Detail of the patients presenting atypical findings. Note reduction defect of lower limb (patient 5) and tumor in the distal portion of the right arm, suggestive of a hemangioma/lymphangioma (patient 15).

Table I. Clinical characteristics of patients with OAVS of our sample.

Clinical features	Patients with OAVS																				Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Sex	M	F	M	M	M	M	M	M	F	M	F	F	M	F	M	F	M	M	F	F	12M - 8F
Age at evaluation	8y	18y	3y	7y	9y	3y	8y	11y	9y	7y	24y	27d	2d	7y	2y	10m	3 y	2m	8m	9y	2d - 24y
Number of criteria of Strömmland et al. [2007]	3	4	4	3	2	2	4	2	2	3	3	3	3	3	2	4	3	3	3	3	5-2 / 11-3 / 4-4
Oro-cranio-facial abnormalities	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20 / 20
Macrostomia					+			+		+										+	4 / 20
Micro / retrognathia			+			+			+	+	+							+		+	7 / 20
Orofacial clefts	+							+	+		+	+					+			+	7 / 20
Hemifacial microsomia	L	L	L	R	R	L	L		R	R			L	L	L	L	R	L	L	R	11L - 6R
Ocular abnormalities		+	+	+			+			+		+	+			+	+	+	+	+	12 / 20
Epibulbar dermoid				+			+									+			+	+	5 / 20
Palpebral coloboma							+														1 / 20
Anophthalmia		+					+														2 / 20
Microphthalmia			+				+					+	+			+		+			6 / 20
Strabismus							+			+								+			3 / 20
Dacryostenosis																					1 / 20
Microtia / anotia	+	+		+	+	+			+	+		+	+	+	+	+	+	+			14 / 20
Auricular abnormalites	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	19 / 20
Microtia / anotia	+	+		+	+	+			+	+		+	+	+	+	+	+	+			14 / 20
Preauricular skin tags	+	+	+				+	+			+			+	+	+			+	+	11 / 20
Stenosis / agenesis of external auditory canal						+				+				+	+	+				+	6 / 20
Vertebral abnormalities	+	+	+				+				+			+		+					7 / 20
Fusion of vertebral bodies	+																				1 / 20
Spina bifida occulta	+		+				+							+							4 / 20
Hemivertebrae		+									+					+					3 / 20
Cervical scoliosis		+									+										2 / 20
Accent dorsal kyphosis			+																		1 / 20
Butterfly vertebra							+									+					2 / 20
Heart malformations	+					+	+		+			+	+	NE				+			7 / 19
Genitourinary malformations			+		NE	+			NE	+	NE				NE		+				4 / 16
Brain malformations			+	NE	NE		+		NE	+	+	NE	+		NE		NE	NE			5 / 13
Microcephaly			+															+			2 / 20
Limb alterations			NE		+		+	+			+	NE	NE		+	NE	NE	NE	NE		5 / 13
Short stature	+	+									+		+			+					5 / 20
Neuropsychomotor delay	+	+	+		+	+	+		+	+	NE	NE	+			+	NE	+	+		12 / 17
Speech delay	+	+	+		+	+	+		+	+	NE	NE	+		NE	+	NE	NE	+		11 / 15
Hearing loss	+	NE	NE		+	+	+	+	NE	NE	+	+	NE	+	+	NE	+	+	NE	NE	11 / 12

M: male; F: female; d: days; m: months; y: years; L: left; R: right; NE: not evaluated.

#### **4. Considerações finais**

Dentre as diversas manifestações clínicas encontradas no EOAV e as suas consequências para o indivíduo, merece destaque a microtia pela importância para a saúde pública, conforme alguns autores, considerando-se as sequelas psico-sociais, com a estigmatização associada às malformações auriculares, e a necessidade de múltiplas cirurgias corretivas.

De fato, a história natural da doença mostra que é necessário o acompanhamento ao longo de toda a vida do paciente, com diferentes ações terapêuticas em cada período. Na primeira infância, são dispensados maiores cuidados aos problemas auriculares, oculares e com o palato. Mais tarde, os problemas auditivos ganham maior importância, requerendo a correção ou uso de aparelhos que compensem a deficiência auditiva. A aparência física gera maior inquietação na adolescência ou início da idade adulta, com a expectativa de melhor aspecto cosmético com novas correções cirúrgicas. No adulto, as alterações degenerativas precoces na coluna podem causar prejuízos clínicos e requerer tratamento cirúrgico.

Outro tipo de alteração que pode estar presente no EOAV, as anormalidades da coluna vertebral parecem ainda não estar muito bem definidas, em parte devido à raridade da síndrome. Adicionalmente, o manejo clínico da maioria dos casos de pacientes com EOAV tem sido dominado por especialidades cujo interesse primário é a reconstrução facial, de forma que poucos pacientes realizam uma investigação mais ampla, incluindo a avaliação ortopédica e radiológica completa da coluna vertebral.

Apesar de todos os esforços que vem sendo realizados na tentativa de se elucidar a causa genética para o EOAV e da existência de numerosos genes candidatos, estes não têm sido encontrados nos indivíduos afetados, persistindo a impressão de que essa condição tem uma etiologia complexa. Reforça-se a hipótese da heterogeneidade genética e de variados mecanismos patogênicos concorrendo como causas dessa entidade clínica, inclusive a herança epigenética.

Visando estudos futuros, criamos um banco de suspensão de células fixadas e de DNA, que poderão ser analisados posteriormente por meio de exames citogenéticos e moleculares à procura de outros marcadores ou genes relacionados ao fenótipo de EOAV.

Adicionalmente, em outro estudo em desenvolvimento, os pacientes que compõem a presente amostra estão sendo submetidos a uma ampla avaliação fonoaudiológica, que inclui testes audiométricos, cognitivos, de fala e de linguagem, com o intuito de descrever as características fonoaudiológicas observadas em pacientes com EOAV, fornecendo informações que possam contribuir para otimização da intervenção pelos profissionais desta área.

## 5. Anexos

### 5.1. Protocolo de Avaliação

#### Identificação

1. Ficha (UFCSPA): \_\_\_\_\_ Prontuário (CHSCPA): \_\_\_\_\_
2. Idade na avaliação: \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ meses DN: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_
3. Sexo:            1. Masculino                    2. Feminino
4. Etnia:            1. Caucasóide            2. Negróide            3. Mista            4. Outra
5. Endereço: \_\_\_\_\_
6. Telefone de contato: \_\_\_\_\_
5. Motivo do encaminhamento: \_\_\_\_\_
6. Encaminhado pelo (Especialidade): \_\_\_\_\_
7. Profissão paterna: \_\_\_\_\_ Profissão materna: \_\_\_\_\_

#### História gestacional

1. Pré-natal:                    1. Sim                    2. Não
2. Gemelaridade:                    1. Sim                    2. Não
- Gêmeos:                    1. Monozigóticos                    2. Dizigóticos
3. História de fertilização *in vitro*:                    1. Sim                    2. Não
3. Doenças maternas: \_\_\_\_\_
4. Época das doenças (mês):                    1    2    3    4    5    6    7    8    9
5. Drogas/fármacos na gestação: \_\_\_\_\_
6. Época do uso das drogas (mês):                    1    2    3    4    5    6    7    8    9
7. Outros agentes: \_\_\_\_\_
8. Época dos agentes (mês):                    1    2    3    4    5    6    7    8    9
9. Ameaça de aborto:                    1. Sim                    2. Não
10. Época da ameaça (mês):                    1                    2                    3

11. Trabalho de parto prematuro: 1. Sim 2. Não
12. Época (mês): 4 5 6 7 8 9
13. Ultra-som obstétrico: 1. Sim \_\_\_\_\_ 2. Não

**Obs.1:** \_\_\_\_\_

### **História do parto-perinatal**

1. Tipo de parto: 1. Vaginal 2. Cesariana \_\_\_\_\_
2. Apresentação fetal: 1. Cefálica 2. Pélvica 3. Transversa
3. Idade gestacional: 1. <37 sem. 2. 37-42 semanas 3. >42 semanas

### **Dados do nascimento**

Peso: \_\_\_\_\_ gramas (P\_\_\_\_\_)

Comprimento: \_\_\_\_\_ cm (P\_\_\_\_\_)

Perímetro cefálico: \_\_\_\_\_ cm (P\_\_\_\_\_)

Perímetro torácico: \_\_\_\_\_ cm (P\_\_\_\_\_)

Apgar 1': \_\_\_\_\_

Apgar 5': \_\_\_\_\_

### **História familiar**

1. Idade do pai: \_\_\_\_\_ Idade da mãe: \_\_\_\_\_ (ao nascimento)
2. História familiar: 1. Sim 2. Não
3. Consangüinidade entre os pais: 1. Sim 2. Não
4. Número total de gestações: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 \_\_\_\_\_
5. Ordem do nascimento: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 \_\_\_\_\_
6. Número de partos: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 \_\_\_\_\_
7. Número de cesarianas: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 \_\_\_\_\_
8. Número de abortos espontâneos: 1 2 3 \_\_\_\_\_
9. Número de abortos provocados: 1 2 3 \_\_\_\_\_
10. Número de nativos: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 \_\_\_\_\_
11. Número de natimortos: 1 2 3 \_\_\_\_\_

12. Sexo do natimorto:      1. M      2. F      3. Indeterminado      4. Desconhecido

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Heredograma</div>	
--	--

1. Medidas antropométricas (primeira avaliação):

# Altura: \_\_\_\_\_ cm (P\_\_\_\_\_)      # Peso: \_\_\_\_\_ Kg (P\_\_\_\_\_)      # PC: \_\_\_\_\_ cm (P\_\_\_\_\_)  
 DII: \_\_\_\_\_ (P\_\_\_\_\_)      DIE: \_\_\_\_\_ (P\_\_\_\_\_)      CMao: \_\_\_\_\_ (P\_\_\_\_\_)      CDedoMedio: \_\_\_\_\_ (P\_\_\_\_\_)

2. Exame Físico/Dismorfológico:

I. ANORMALIDADES CRANIOFACIAIS

CRÂNIO: \_\_\_\_\_

FACE: \_\_\_\_\_

OLHOS: \_\_\_\_\_

NARIZ: \_\_\_\_\_

BOCA: \_\_\_\_\_

ORELHAS: \_\_\_\_\_

II. TÓRAX: \_\_\_\_\_

III. ABDOME: \_\_\_\_\_

IV. ANOGENITAL: \_\_\_\_\_

V. MEMBRO SUPERIOR: \_\_\_\_\_

VI. MEMBRO INFERIOR: \_\_\_\_\_

VI. PELE E ANEXOS: \_\_\_\_\_

OUTRAS: \_\_\_\_\_

*Exames e avaliações complementares*

Avaliação Oftalmológica: \_\_\_\_\_

- Avaliação Otorrinolaringológica: \_\_\_\_\_
- Avaliação Neurológica: \_\_\_\_\_
- Ecocardiografia: \_\_\_\_\_
- Raio-X de coluna: \_\_\_\_\_
- Outros: \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- CTP de alta resolução: \_\_\_\_\_
- CTP com indução de quebras cromossômicas: \_\_\_\_\_
- Escore proposto por Tasse e cols. (2005): \_\_\_\_\_

### **Desenvolvimento neuropsicomotor**

\*RDNPM:                      1. Não                      2. Sim

\* Fisioterapia/ terapia ocupacional:      1. Não                      2. Sim: \_\_\_\_\_

Sorriso social: \_\_\_\_\_      Sustentou a cabeça: \_\_\_\_\_      Sentou sem apoio: \_\_\_\_\_

Ficou em pé: \_\_\_\_\_      Engatinhou: \_\_\_\_\_      Andou com apoio: \_\_\_\_\_

Andou sem apoio: \_\_\_\_\_      Controle esfinteriano: \_\_\_\_\_

### **Fala/ Linguagem**

\*Atraso de fala:                      1. Não                      2. Sim

\* Fonoaudiologia:      1. Não                      2. Sim: \_\_\_\_\_

Sons: \_\_\_\_\_                      Dissílabas: \_\_\_\_\_                      Palavras: \_\_\_\_\_

Frases incompletas: \_\_\_\_\_                      Frases completas: \_\_\_\_\_

**Aprendizagem**

Escola especial:      1. Não      2. Sim: \_\_\_\_\_

Entrou na escola (série atual): \_\_\_\_\_

Repetências: \_\_\_\_\_

**Evolução**

Intercorrências: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\* Diagnóstico final: \_\_\_\_\_

## 5.2. Termo de Consentimento Informado

O espectro óculo-aurículo-vertebral, ou síndrome de Goldenhar, é uma doença caracterizada por malformações de face, olhos, orelha e coluna. A causa da síndrome de Goldenhar ainda não é conhecida, mas já se sabe que alguns fatores genéticos e ambientais estão associados a esta doença. Além disso, pouco se conhece sobre o crescimento e o desenvolvimento de indivíduos com a síndrome, por exemplo, com que idade vão falar, caminhar, se vão ou não escutar ou se vão ser altos ou baixos.

Assim, este trabalho tem como objetivo verificar os achados clínicos (malformações) e genéticos (alteração nos cromossomos ou nos exames de DNA) de pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral, atendidos no Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/ CHSCPA.

Após a realização do consentimento informado, você ou seu filho será submetido a uma avaliação médica, com coleta de dados sobre a gestação, parto, história familiar, crescimento e desenvolvimento, resultados de exames e avaliações realizados, além de exame físico detalhado. Também, após a sua permissão por escrito, serão feitas fotos para comparação das características físicas com programas de computador utilizados para estudar as doenças genéticas.

Você também será perguntado a consentir sobre a coleta de uma amostra de 6 ml de sangue, sua ou do seu filho, que será utilizada para a análise dos cromossomos e extração de DNA para o estudo de genes associados ao espectro óculo-aurículo-vertebral. As complicações da coleta de sangue são raras e geralmente pequenas, podendo ocorrer alguma dor ou certo desconforto em decorrência da picada da pele. A amostra de sangue, bem como os dados clínicos e as fotos, serão confidenciais e utilizados exclusivamente no estudo do espectro óculo-aurículo-vertebral. O DNA extraído ficará armazenado na Instituição, sob a responsabilidade dos pesquisadores, com a possibilidade de ser utilizado em estudos futuros relacionados somente a esta doença. Nenhum outro teste ou pesquisa será feito sem a sua permissão por escrito, sendo que também não haverá nenhum custo para a realização destes exames.

Existe a possibilidade de que a participação neste estudo possa fazer você, ou o seu filho se sentirem emocionalmente desconfortáveis. A participação de vocês é inteiramente voluntária. *Você tem o direito de não fazer parte, ou mesmo de pedir desistência na participação desta pesquisa sem que isso represente qualquer forma de prejuízo para o seu atendimento ou do seu filho dentro da Instituição onde o projeto está sendo realizado.* Não se dará qualquer informação genética sobre você ou seu filho, a outros membros da família, ou a terceiros sem sua permissão por escrito.

“Pelo presente Consentimento Informado, eu declaro que fui informado de forma clara, detalhada e livre de qualquer constrangimento ou obrigação, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos a que serei submetido, bem como dos desconfortos e benefícios do presente trabalho. Tive também a oportunidade de discutir e fazer perguntas sobre o trabalho. Eu, voluntariamente, concordo em participar deste estudo”.

---

Assinatura do paciente se maior de 12 anos

“Pelo presente Consentimento Informado, eu declaro que fui informado de forma clara, detalhada e livre de qualquer constrangimento ou obrigação, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos a que meu filho será submetido, bem como dos desconfortos e benefícios do presente trabalho. Tive também a oportunidade de discutir e fazer perguntas sobre o trabalho. Eu e meu filho voluntariamente concordamos em participar deste estudo”.

---

Nome do paciente

---

Nome do responsável

---

Assinatura do responsável

---

Grau de parentesco e RG do responsável

---

Nome do pesquisador responsável

---

Assinatura do pesquisador responsável

\* Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA: 3303 8804.

\* Telefone do pesquisador responsável Prof. Dr. Paulo Zen: 3303 8774

Porto Alegre, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_.

### **5.3. Parecer do Comitê de Ética**

## Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

**Título do Projeto:** Aspectos clínicos, citogenéticos e moleculares de uma amostra de pacientes com fenótipo de espectro óculo-aurículo-vertebral (síndrome de Goldenhar): um estudo prospectivo

**Pesquisador Responsável** Paulo Ricardo Gazzola Zen

**Parecer nº** 851/09

**Data da Versão** 20/03/2009

**Cadastro** 466/09

**Data do Parecer** 14/05/2009

**Grupo e Área Temática** III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

### Objetivos do Projeto

Verificar as características clínicas e citogenéticas de pacientes com fenótipo clínico de EOAV atendidos pelo Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal Ciências Médicas de Porto Alegre (UFCSPA)/ Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA). Avaliar fatores familiares e gestacionais, como exposição a agentes teratogênicos e doenças maternas, que possam estar relacionados a etiologia do EOAV; Verificar aspectos associados a evolução clínica dos pacientes com EOAV, como aquisição de marcos de desenvolvimento, intercorrências e intervenções médicas, internações hospitalares e possíveis fatores prognósticos; Descrever as características fonoaudiológicas observadas nos pacientes com EOAV, fornecendo informações adicionais que possam contribuir para otimização da intervenção pelos profissionais desta área; Criar um banco de suspensão de células fixadas e de DNA para posterior análise citogenética e molecular de marcadores ou genes relacionados ao fenótipo de EOAV.

### Sumário do Projeto

O EOAV é considerado uma condição etiologicamente heterogênea e com uma ampla variabilidade fenotípica, sendo que são poucos os estudos avaliando indivíduos com a síndrome em nosso meio. O reconhecimento precoce e a compreensão detalhada dos aspectos relacionados a etiologia, manifestações clínicas e evolução dos pacientes com o EOAV são essenciais para o seu manejo. Esse último, de um modo geral, dá-se de forma multidisciplinar em decorrência do amplo espectro de achados presentes na síndrome, envolvendo especialidades como Pediatria, Genética Médica, Otorrinolaringologia, Oftalmologia, Neurologia, Cirurgia Plástica e Pediátrica, Fonoaudiologia, Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Psiquiatria e Psicologia. Além disso, a intervenção precoce, em aspectos relacionados ao crescimento e desenvolvimento, é considerada uma ferramenta fundamental em indivíduos afetados por inúmeras doenças genéticas, incluindo o EOAV. A possibilidade também da coexistência de anomalias graves, que necessitem inclusive de intervenção cirúrgica, reforça ainda mais a necessidade da busca por um diagnóstico específico. Portanto, essa definição permite tanto a identificação e o tratamento de anormalidades associadas como pode influenciá-lo no aconselhamento genético a ser ministrado ao indivíduo e sua família.

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Comentário
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação  
A coleta de dados será realizada Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal Ciências Médicas de Porto Alegre (UFCSPA)/ Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA).

<b>Introdução</b>	<b>Adequada</b>
-------------------	-----------------

Comentários sobre a Introdução

<b>Objetivos</b>	<b>Comentário</b>
------------------	-------------------

Comentários sobre os Objetivos

<b>Pacientes e Métodos</b>	
Delineamento	Ausente
Tamanho de amostra	Total 25 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Não necessário (pesquisa qualitativa)
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção eqüitativa dos indivíduos participantes	Não se aplica
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Não se aplica
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Não se aplica
Avaliação dos dados	Adequada - qualitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

<b>Cronograma</b>	<b>Adequado</b>
Data de início prevista	02/2009
Data de término prevista	02/2011
<b>Orçamento</b>	<b>Adequado</b>
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

O financiamento da análise cromossômica e da extração de DNA será realizado pelos recursos já existentes no Laboratório de Citogenética da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA. As análises futuras que envolvam técnicas de citogenética e genética molecular serão dependentes da obtenção de recursos de agências de fomento.

<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>Adequadas</b>
-----------------------------------	------------------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

**Aprovar**

Comentários Gerais sobre o Projeto

**- O TCLE foi modificado e ficou mais claro para os pacientes, desta forma esta aprovado o projeto. .**

#### **5.4. Apresentações resultantes do projeto de estudo**

# CERTIFICADO

O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP) certifica que o trabalho intitulado

*“Oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome) and its association with exposition to fluoxetine during pregnancy”, de autoria de Marset MM, Silva AP, Reis LR, Rosa RFM, Graziadio C, Paskulin GA, Zen PRG*


foi apresentado na forma de **PÔSTER** durante o *“I International Meeting on Craniofacial Anomalies: Clinical Phenotype, Genes Related and New Perspectives”*, realizado no período de 27 a 30 de abril de 2011, na cidade de Bauru-SP.

Bauru-SP, 30 de abril de 2011.



Prof. Dr. Antonio Richieri-Costa

Coordenador do International Meeting on Craniofacial Anomalies: Clinical  
Phenotype, Genes Related and New Perspectives



Prof. Dr. José Alberto de Souza Freitas (Gastão)  
Superintendente do HRAC-USP



# Certificado

**SILVA, Alessandra Pawelec**

Conferido a

pela presença no XXIII Congresso Brasileiro de Genética Médica,

no período de 12 a 15 de julho de 2011 em Cuiabá - MT, na

qualidade de **Autor (a) Apresentador (a) e os Co-autores**

ROSA, Rosana Cardoso Manique; ROSA, Rafael Fabiano Machado;  
FILHO, Reinaldo Luna de Omena; GRAZIADIO, Carla; ZEN, Paulo Ricardo  
Gazzola; PASKULIN, Giorgio Adriano.

**Do trabalho:**

**Espectro óculo-aurículo-vertebral (síndrome de Goldenhar) em dois  
pacientes com história gestacional de exposição ao misoprostol**

REALIZAÇÃO



**Dr. Marcial Francis Galera**

Presidente do Congresso  
Presidente da SBGM

PF-017 11:30 a.m. DOI: 10.7162/S1809-97772012051PF-017

**INTENSITY OF MUSIC USED FOR TEACHERS OF DANCE IN GYMS OF PORTO ALEGRE (RS)****MAIN AUTHOR:** Cristiane Nehring**CO-AUTHORS:** Natália Schardosim Copetti, Magde Aline Bauer, Adriane Ribeiro Teixeira

**OBJECTIVE:** This study aims to evaluate the intensity of use of music used in class by teachers of dance academies and dance schools in Porto Alegre (RS). **METHODS:** A questionnaire was developed, containing objective and subjective questions. After the interview, the researchers remained in dance classes, performing measurements of sound intensity level used by teachers. All were instructed to maintain the level of intensity that usually used in their classes. The measurements were performed using a sound pressure meter model DL-4020 of ICHEL brand Manaus. **RESULTS:** The sample consisted of 22 individuals, 16 (72.72%) were female and six (27.27%) were male. Their ages ranged between 18 and 55 years. The assessment of the level of intensity has varied from 65 to 95 dB, including all forms of dance. It was found that 10 (45.5%) teachers used in their classes, music at intensities greater than 85 dB. The highest intensities were observed in the lessons of street dance and jazz and the lower classes in classical ballet.

**CONCLUSION:** This study showed that most teachers use in their classes evaluated one above the noise level of 85 dB. From the observed results, an extension project was developed and is being developed in order to guide teachers about the effects of auditory and extra-auditory noise.

PF-019 11:30 a.m. DOI: 10.7162/S1809-97772012051PF-019

**MASKING THRESHOLD DIFFERENTIAL (MLD): PILOT STUDY****MAIN AUTHOR:** Patricia da Silva de Paula**CO-AUTHORS:** Silvana Frota Doutora, Federal University of Rio de Janeiro, Lilian Felipe, Doctor, Professor at Veiga de Almeida University

**INTRODUCTION:** The Masking Threshold Differential (MLD - Masking Level Difference) is part of a battery of behavioral tests for central auditory processing. It consists in determining the hearing threshold for presenting a pure tone pulsating in both ears at the same time as a masking noise is presented. **OBJECTIVE:** To establish reference values for the test of temporal masking (MLD) in individuals aged 18 to 39 years old. **METHODS:** We searched the difference between hearing thresholds obtained in two different conditions of presentation of the signal / noise ratio. The MLD refers to the threshold detection signal which occurred under two masking - **SoNo** (homophasic) and **StNo** (antiphasic) are binaural phase and out of phase. **RESULTS:** In 30 subjects, 73.34% had values equal to or greater than 7 dB. There was no statistically significant difference in the comparison between sexes ( $p < 0.05$ ). **CONCLUSION:** The higher values of MLD and / or equal to 7 dB were considered normal, corroborating with the literature on the subject who reported that lower values and / or equal to 6dB for adults are considered abnormal. Individuals with values below the normal range will be investigated and referred to Otolaryngological. This pilot study highlights the importance of continuity in the study testing the ability of binaural interaction (MLD), which proves to be closely linked with the ability of the sound source localization and speech recognition in noise.

PF-018 11:30 a.m. DOI: 10.7162/S1809-97772012051PF-018

**PROFESSIONAL EXPERIENCE WITH COMMUNICATIVE EXPRESSIONS IN VICTIMS OF VIOLENCE****MAIN AUTHOR:** Gessie Albeche Duarte**CO-AUTHORS:** Helena Teresinha Hubert Silva, Melaine Czerminski Larré, Bárbara Steiner Lupi, Katielle Rech Moleta

**OBJECTIVE:** To survey reports among a group of professional support network to combat violence against situations in which communication disorders have been manifested as a result of submission to acts of violence in its various forms, characterizing the disorder and the behavior before the fact. **MATERIALS AND METHODS:** Activity directed at professionals already cited, students travel to Fight Violence mode distance education (EAD), where they should report the experiments in a forum. **RESULTS:** For the forum, attended 45 professional and 28 reported having experienced at some point of his career, the dyad violence and disorder of communication. Communicative disorders reported, in descending order, were: delay in language development, muteness / Selective muteness, changes in the intensity of voice, speech disorder, stuttering, language disorders oral and written, hoarseness, speech and / or voice childlike phobia / social isolation, speed of speech, verbose speech, expression accompanied by erubescence and difficulty in expressing themselves. The types of violence mentioned were: sexual violence, neglect and physical violence accompanied by verbal abuse and discrimination. The audiologist was cited 13 times as involved or indicated in the treatment and recognition of the problem. **CONCLUSIONS:** There is a close relationship between communication disorders and violence. It is paramount to professionals involved in the recognition and treatment of the dyad. The speech therapist, a trained professional for the treatment of disorders of human communication, is that the integration of multidisciplinary support for victims of violence with communicative expressions, however the reference is less than ideal.

PF-020 11:30 a.m. DOI: 10.7162/S1809-97772012051PF-020

**GESTATIONAL EXPOSURE TO MISOPROSTOL AND OCULO-AURICULO-VERTEBRAL SPECTRUM (GOLDENHAR SYNDROME): REPORT OF TWO PATIENTS****MAIN AUTHOR:** Thyays Bierert Goetze**CO-AUTHORS:** Rafael Fabiano Machado Rosa, Alessandra Pawelec da Silva, Paulo Ricardo Gazzola Zan, Carla Graziadio, Giorgio Adriano Paskulin

**OBJECTIVE:** To report two patients presenting phenotype of oculo-auriculo-vertebral (EÖAV) (Goldenhar syndrome) and a history of gestational exposure to misoprostol. **CASE REPORT:** the first patient is a boy initially evaluated at 1 year and 8 months old. The mother had made use of misoprostol (two tablets by mouth) in the first trimester of pregnancy. This progressed to preterm labor, but no vaginal bleeding. The child had growth retardation; choroid plexus cysts right hemifacial microsomia and facial paralysis on the left, right microtia, lumbar scoliosis with hemi vertebra and hyperplasia of the right first rib, cryptorchidism, shortening of the second and third toes on the right and delay neurological development. His karyotype was normal. The second patient is a boy initially evaluated with 2 days of life. The mother had made use of misoprostol (three tablets three intravaginal and oral) in the first trimester of pregnancy. This progressed to vaginal bleeding and provision placenta. The child had hemifacial microsomia and facial paralysis on the left microtia with absent auditory canal on the left, bronchogenic cyst, atrial-septal defect type patent foramen ovale, hypotonia and swallowing disorders. His karyotype was normal. **CONCLUSION:** In our review of the literature found no reports of association between EÖAV and gestational exposure to misoprostol. However, we cannot exclude the possibility that the vascular action of the drug may be associated with the origin of the phenotype observed in patients, since disruption is one of the causes associated with the spectrum.



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

# CERTIFICADO

Certificamos que **JULIANA CAVALHEIRO DORNELES; ALESSANDRA PAWELEC DA SILVA; RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA; PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN; CARLA GRAZIADIO; GIORGIO ADRIANO PASKULIN; PATRÍCIA TREVISAN; TATIANA DIEHL ZEN** participaram da "**IV SEMANA CIENTÍFICA DA UFCSPA E I SEMANA DE TECNOLOGIA E INOVAÇÃO**", promovida pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, no período de 17 a 20 de outubro de 2011, na Cidade de Porto Alegre - RS, na qualidade de **AUTORES DO PÔSTER DA CATEGORIA PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA** intitulado "**ASPECTOS CITOGENÉTICOS E DE FISH DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM FENÓTIPO DE ESPECTRO ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL (SÍNDROME DE GOLDENHAR)**".

Porto Alegre, 02 de janeiro de 2012.



  
Cláudio Osmar Pereira Alexandre  
Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-  
Graduação da UFCSPA

  
Cynthia Alencar Fin  
Coordenadora da Atividade





REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

# CERTIFICADO

Certificamos que

**ALESSANDRA PAWELEC DA SILVA**

participou do curso de extensão "**VIII JORNADA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**", promovido pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, nos dias 03 a 05 de novembro de 2011, na Cidade de Porto Alegre - RS, na qualidade de **APRESENTADOR DO TEMA LIVRE** intitulado "**ASPECTOS CLÍNICOS, CITOGENÉTICOS E MOLECULARES DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM FENÓTIPO DE ESPECTRO ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL (SÍNDROME DE GOLDENHAR)**" da autoria de RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA, PATRÍCIA TREVISAN, GIORGIO ADRIANO PASKULIN, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN. Porto Alegre, 10 de fevereiro de 2012.



Luis Henrique Telles da Rosa  
Pró-Reitor de Extensão e Assuntos  
Comunitários da UFCSPA

Giorgio Adriano Paskulin  
Coordenador do Curso

