UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Thayse Bienert Goetze

Aspectos fonoaudiológicos de uma amostra de pacientes com fenótipo do espectro óculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar)

Porto Alegre
2014

Thayse Bienert Goetze

Aspectos fonoaudiológicos de uma amostra de pacientes com fenótipo do espectro óculo-aurículo-vertebral (síndrome de Goldenhar).

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

Orientador: Dr.Paulo Ricardo Gazzola Zen
Co-orientadora: Dra. Pricila Sleifer

Porto Alegre
2014

Catalogação na Publicação

Bienert Goetze, Thayse
A / Thayse Bienert Goetze. -- 2014.
98 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2014.

Orientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen ; coorientador(a): Pricila Sleifer.

1. Fonoaudiologia. 2. Síndrome de Goldenhar. 3. Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral. 4. Genética Clínica. 5. Audiologia. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

“O homem é o produto da sua vontade. Então, antes de mais nada, ele será resultado de seu próprio progresso”.

Jean-Paul Sartre

Na realização da presente dissertação, contei com o apoio direto ou indireto de múltiplas pessoas e instituições às quais estou profundamente grata. Correndo o risco de injustamente não mencionar algum dos contributos quero deixar expresso os meus agradecimentos:

Gostaria de agradecer inicialmente ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen e a sua família, por todo seu apoio, pelo exemplo, pela dedicação e paciência, pela amizade, e pela inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos, que me levaram a execução e conclusão deste trabalho.

Gostaria de agradecer a minha co-orientador (a) e amiga Profa. Dra. Pricila Sleifer, pela sua disponibilidade nos trabalhos de campo, pelo seu incentivo, pelo seu carinho e igualmente pelo seu apoio na elaboração deste trabalho.

Gostaria de agradecer imensamente ao meu amor Paulo Roberto Vargas Fallavena, pelo incentivo pleno, pela dedicação e exemplo, pelo apoio, pela paciência nos momentos de ausência, especialmente por

apresentar sempre um sorriso e uma palavra de conforto nas maiores dificuldades, pela ajuda em todos os momentos da minha vida e neste trabalho, muito obrigada!

Não poderia deixar de agradecer à minha família por todo o apoio incondicional, pela força e pelo carinho que sempre me prestaram ao longo de toda a minha vida acadêmica, minha mãe Maria Suzana Bienert pelo apoio e incentivo, minha irmã Magali Bienert Kappaun e meu cunhado Ricardo Kappaun muito obrigada pelo incentivo, meus sobrinhos queridos Thales, Marina e Luma pela paciência da minha ausência.

Agradecimento especial aos meus maiores exemplos, meu avô querido Ewaldo Bienert (*in memoriam*), que durante a realização do trabalho me acompanhou e incentivou e hoje deixa uma enorme saudade, dedico este trabalho a ti, e agradeço profundamente a minha avó querida Marina Bienert, por sempre me confortar, me incentivar, me cuidar nos momentos difíceis, obrigada por sempre poder contar contigo.

Agradeço os meus avós Vô Reinhardt, Vô Careca (in memoriam) e Vó Olimira.

Agradeço imensamente pelo apoio e incentivo da minha segunda família, meus sogros Paulo Roberto Bello Fallavena e Vera Lúcia Vargas Fallavena, agradeço ao meu cunhado Bruno Fallavena e namorada Daniela Maiocchi pelo apoio e aos demais da família Bello Fallavena

Agradeço aos meus queridos tios Valmor e Sérgio, pelo carinho, pelo exemplo, muito obrigada.

Agradeço a minha Dinda Mara Menotte, esposo e filhos, pelo carinho e suporte.

Agradeço aos meus primos Igor, Júlia, Lenisa, Lucas, Gabriel, Théo, Sara, Maria Eduarda.

Agradeço a minha irmã Amanda Goetze.

Agradeço profundamente ao Grupo da genética UFCSPA: Profa. Carla Graziadio, Verinha, Juliane, Patrícia, Vinícius, Prof. Dr. Giorgio, Rose, Reinaldo, e todos os demais que sempre me apoiaram, agradeço pela amizade e auxílio sempre. Agradeço a Alessandra Pawelec da Silva pelos artigos, pelo apoio e pela iniciativa em sempre me ajudar.

Agradecimento especial ao Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa, grande exemplo, agradeço pela amizade, pelos ensinamentos preciosos, pelo conhecimento acadêmico sempre grandioso, pela preocupação em querer ajudar, pelos artigos, por tudo!

Agradeço aos colegas de mestrado Fernanda Diffini Santa Maria, pela amizade eterna que começou durante este período, pelas palavras nos

momentos difíceis, pelo incentivo e apoio, agradeço a colega Tatiana Jacobsen, pelo auxilio durante as disciplinas, sempre auxiliando com seu conhecimento.

Agradeço às minhas professoras eternas de graduação que sempre me incentivaram e apoiaram este trabalho:

Profa. Dra. Sheila Tamanini – Obrigada por todo apoio, pela preocupação em sempre querer ajudar, pelo incentivo e demonstrações de carinho e amizade;

Profa. Dra. Mauriceia Cassol – Amizade e carinho;

Profa. Dra. Carolina Mezzomo – Amizade, aprendizado e exemplo;

Profa. Dra. Cristina Soldeira – Aprendizado acadêmico e pelo suporte;

Profa. Dra. Deisi Vidor – Pelo auxílio em todos os momentos;

Profa. Dra. Lisiane Barbosa – Pelo exemplo profissional.

E também as demais professoras, agradeço pelo suporte.

Agradeço as Professoras do Colégio Gaspar Silveira Martins, colégio que estudei do maternal ao 3° ano do Ensino médio, que sempre me incentivaram para a vida acadêmica: Sidônia Felten Flörich, Glaci Reck, Élida Klampt, Vera Frietto; e aos colegas de turma, amizade até hoje.

Amigos da minha cidade de Venâncio Aires que sempre me acompanharam e torceram para a realização do trabalho: Alessandra, Eduardo, Rita, Daniel, Ana Maria, Luana, Armando, Greice, Richard, Débora, Bruna, Marcelo, Majô, Márcio e Alice.

Agradeço aos meus queridos amigos, de longa data que sempre apoiaram e incentivaram, Karine, Nícolas e Alice, muito obrigada.

Agradeço as colegas de turma da graduação Fonoaudiologia UFCSPA 2010, obrigada a todas que de alguma forma contribuíram pela minha formação.

Agradeço à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre pela oportunidade de estudar e pesquisar.

Agradeço a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, juntamente com o Curso de Fonoaudiologia, agradeço aos alunos do curso e estagiários da clínica de Audiologia pela oportunidade de realização da pesquisa.

Agradeço imensamente aos Funcionários da UFCSPA, especialmente a Maristela Pasin, secretária do PPG Patologia, que sempre foi gentil, ágil e profissional.

Agradeço aos Professores do PPG-Patologia, pelos ensinamentos aprendidos e oportunidade de troca de conhecimento.

Agradeço aos amigos e companheiros de todas as horas Bianca Bier, Maurício, Kalane e Alessandro, Talita Favero, Camila Dalbosco.

Agradeço a Escola Fórmula pelo incentivo e paciência pelos momentos de ausência devido aos compromissos acadêmicos, agradeço aos funcionários, alunos e colegas professores por todo apoio.

Agradeço ao Conselho Regional de Química – CRQ-V pela disponibilidade.

Agradeço ao Município de Santa Clara do Sul pelo apoio e reconhecimento, agradeço a Cláudia (psicóloga), agradeço ao Secretário da Educação Gilmar Hermes e a secretária Carla, agradeço a Coordenadora pedagógica Analéia, agradeço a EMEI Pequeno Mundo representado pela diretora Débora e também agradeço a Michele, agradeço ao Leonardo e ao Leandro pelo apoio.

Agradeço aos cães da minha vida Dicky, Mandy, Paris, Mona e Linda, por todo amor e alegria incondicional.

Agradeço a amiga Fabíola Barth por todo apoio e amizade.

Agradeço a amiga Fernanda Pellin Susin e esposo Flávio, pelo carinho apoio e amizade.

Agradeço a banca examinadora antecipadamente pela disponibilidade e atenção.

Agradeço a APAE de Tapes pelo respeito e carinho.

Agradeço a Fga. Patrícia Barcellos Diniz pelo incentivo acadêmico, amizade e carinho.

Agradeço aos amigos e vizinhos João, Renata, Leonardo, Denise e Pedro.

Agradeço aos pacientes pelo eterno incentivo, pelas palavras de coragem e pelo amor depositado em mim.

Agradeço aos colegas de pós-graduação da PUCRS, Neusa, Patrícia K. e Patrícia B. Agradeço aos colegas de pós-graduação SEG/Celer – Rodrigo, Ana Maria, Bruno e Miriam.

Agradeço a Profa. Dra. Célia Gianchetti e aluna de doutorado Amanda, da UNIFESP, pelo auxílio, incentivo e total apoio.

E agradeço às famílias e as crianças que vieram de todos os estado do Rio Grande do Sul para me auxiliarem nesta pesquisa, sem elas nada disso seria possível, obrigada pela confiança depositada em mim.

E todos os demais que não foram aqui citados, muito obrigada!

“.....Aqueles que sonham com as pequenas coisas aprendem a conquistar aquelas que pareciam impossíveis.....”

Goethe

Sumário

1. Introdução **15**

1.1. Definição e histórico **15**

1.2. Frequência **18**

1.3. A Fonoaudiologia e a Genética **19**

1.4. Audição **20**

1.4.1. Anatomia da orelha e fisiologia da função auditiva **20**

1.4.2. Perda auditiva: conceito, tipos e classificação **23**

1.4.3. Epidemiologia e Etiologia das Perdas Auditivas **25**

1.4.4. Exames auditivos **26**

1.5. Síndrome de Goldenhar **30**

1.5.1. Embriologia e etiologia **30**

1.5.2. Etiologia genética **32**

1.5.3. Fatores genéticos associados a fatores ambientais **35**

1.5.4. Fatores teratogênicos **35**

1.6. Alterações auriculares e esqueléticas e a Síndrome de Goldenhar **37**

1.7. Aquisição da linguagem oral, motricidade orofacial e audição na SG **40**

1.8. Diagnóstico da Síndrome de Goldenhar **42**

1.9. Alterações fonoaudiológicas na síndrome de Goldenhar **43**

1.10. Referências Bibliográficas **52**

2. Objetivos **66**

3. Artigo científico redigido em inglês **67**

4. Tabelas **83**

4.1. Tabela 1 **83**

5. Anexos **85**

5.1. Protocolo de avaliação **85**

5.2. Termo de Consentimento Informado **90**

5.3. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA **91**

5.4. Trabalhos apresentados **93**

6. Considerações finais **97**

Lista de abreviaturas utilizadas

SG- Síndrome de Goldenhar

EOAV – Espectro óculo-aurículo-vertebral

OMIM - *Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*

MAE – Meato Acústico Externo

PA – Perda Auditiva

dB – Decibel

SNC – Sistema Nervoso Central

TDE - Teste de Desempenho Escolar

RCP - Reflexo cócleo-palpebral

EOAT – Emissões Otoacústicas

PEATE - Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

FISH - *Fluorescent in situ hybridization*

LRF - Limiar de reconhecimento de fala

IPRF - Índice de reconhecimento de fala

LDV - Limiar de detecção da voz

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

IG – Idade gestacional

AIG – Adequado para idade gestacional (peso entre percentil 10 e percentil 90)

PIG – Pequeno para a idade gestacional (peso abaixo do percentil 10)

GIG - Grande para a idade gestacional (peso acima do percentil 90)

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

AASI - Aparelho de Amplificação Sonoro Individual

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

OD – Orelha direita

OE – Orelha esquerda

AO – ambas as orelhas

a.c – antes de Cristo

EIM – Erros inatos do metabolismo

Resumo da Dissertação

Introdução: A Síndrome de Goldenhar (SG) possui uma prevalência estimada em 1 caso para 5.600 a 26.550 nascimentos, sendo as mulheres mais frequentemente afetadas em uma proporção de cerca de (3:2) (Grabb, 1965; Cohen, 1989). A SG acomete estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos branquiais e, frequentemente, leva a algum tipo de comprometimento fonoaudiológico. Assim, a atuação de modo complementar entre a Fonoaudiologia e a Genética potencialmente contribui para a melhoria de procedimentos que visam o diagnóstico, o prognóstico e a intervenção desses indivíduos. **Objetivos:** Verificar alterações fonoaudiológicas apresentadas pelos pacientes com SG e fornecer informações adicionais que possam contribuir para adequação da intervenção fonoaudiológica. **Material e Métodos:** A amostra foi composta de 10 indivíduos com diagnóstico de SG, atendidos no Serviço de Genética Clínica do Hospital da Criança Santo Antônio. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação objetiva da função auditiva com audiometria tonal e vocal, EOA e PEATE. **Resultados:** A idade das pacientes variou de 1 ano e 9 meses a 27 anos e 4 meses, dentre as malformações identificadas, verificou-se que 9 apresentavam microtia, 8 apêndices pré-auriculares, 7 implantação baixa de pavilhão auricular, 6 alterações craniofaciais, 6 fístulas pré-auriculares e 4 atresia de conduto, além de outras malformações como macrostomia e anotia na orelha esquerda. Na audiometria tonal 3 pacientes apresentaram audição preservada, obtendo-se limiares auditivos normais em ambas as orelhas. Também verificamos que 3 pacientes apresentavam perda auditiva condutiva variando de grau leve a

moderado e 2 pacientes apresentavam perda auditiva neurossensorial de grau moderado a profundo. Três pacientes apresentavam perda auditiva em ambas as orelhas. Foi possível realizar o Teste de Desempenho Escolar em 3 crianças. **Conclusão:** Manifestações audiológicas são frequentes em crianças com SG, sendo indicado o encaminhamento para o fonoaudiólogo com a maior brevidade possível. O reconhecimento precoce e a compreensão detalhada dos aspectos relacionados à etiologia, manifestações clínicas e evolução dos pacientes com a SG são essenciais para o seu manejo.

Palavras-chave: Síndrome de Goldenhar, Fonoaudiologia, Genética médica.

1. Introdução

1.1 Definição e Histórico

Os registros mais antigos de malformações envolvendo 1º e 2º arcos branquiais datam de 2.000 a.C. e foram encontrados em tabuletas escritas pelos caldeus da Mesopotâmia (Grabb, 1965; Poswillo, 1973). Em 1654, a literatura relata o primeiro caso de criança com anomalias auriculares (Bartholinus citado por Grabb, 1965) e, posteriormente, casos com envolvimento de 1° e 2° arcos branquiais associado a dermóide epibulbar foram descritos e, em 1952, revisados por Goldenhar. Este autor, descreveu, ainda, três casos adicionais e discutiu a relação entre a disostose mandibulofacial e o complexo malformativo dermóide epibulbar-apêndices auriculares, denominando este padrão de anomalias como síndrome de Goldenhar. Posteriormente vários outros casos foram relatados e, achados adicionais foram observados. Várias revisões, enfocando aspectos nosológicos, clínicos, etiológicos, epidemiológicos e estatísticos de diferentes combinações de anomalias envolvendo 1° e 2° arcos branquiais, foram realizadas (Rollnick e Kaye, 1983; Rollnick e cols., 1987; Kaye e cols., 1989; Cohen e cols., 1989; Fan e cols., 2005).

A identificação do papel da genética na Medicina tem nos trabalhos de Garrod, com erros inatos do metabolismo (EIM) na década de 1900, seu marco fundamental (Guttmacher, 2001). Apesar disso, apenas na última década do século passado, a genética emergiu como uma importante e poderosa

especialidade, havendo um progressivo aumento na percepção do seu papel e nas interfaces com outras áreas da medicina (Khoury, 1997).

Atualmente está claro que, embora a genética tenha se tornado também uma especialidade, ela fornece subsídios importantíssimos que auxiliam e unificam diversas áreas do conhecimento, na compreensão do processo saúde-doença (Nussbaum, 2002). As funções do geneticista clínico, entretanto, não se esgotam no atendimento ao paciente e sua família. Junto à equipe de assistência, este especialista tem o importante papel de contribuir para o esclarecimento do diagnóstico, fundamental para o adequado planejamento terapêutico individualizado (ACPA, 2000; Shaw, 2001).

Como membro participativo da equipe multidisciplinar, o fonoaudiólogo deve preocupar-se não somente com o fenótipo fonoaudiológico e suas implicações na comunicação, mas com o bem estar físico e social dos indivíduos com síndromes genéticas. O fonoaudiólogo deve assegurar que crianças com síndromes genéticas tenham um diagnóstico precoce, possibilitando sua participação em programas específicos de intervenção, acompanhamento na escola, orientação e aconselhamento genético para suas famílias (Giacheti, 2010).

Dentro desta visão de uma abordagem mais ampla, podemos alocar as inúmeras doenças genéticas. Um grande número destas patologias é caracterizada pelo envolvimento de múltiplos órgãos ou sistemas, resultando em diversas necessidades e abordagens que requerem profissionais das mais diferentes áreas. A síndrome de Goldenhar (SG), também conhecida como displasia oculoauriculovertebral, é uma dessas situações. Ela foi descrita pela primeira vez em 1845 por von Arlt e originalmente reconhecida como uma

entidade clínica por Goldenhar em 1952. Segundo a descrição de Gorlin (1963), "a síndrome é uma anomalia congênita que envolve predominantemente um olho, uma orelha, uma vértebra, e a mandíbula”. Pode-se verificar pela descrição de Gorlin que um paciente acometido pela SG potencialmente necessitará ao menos de profissionais da área da medicina, da fonoaudiologia e da psicologia. Atualmente, sabe-se que a gravidade da deformidade facial varia de acordo com o grau de hipoplasia dos ossos da mandíbula, zigomático e temporal e dos músculos da mastigação e da expressão facial. A síndrome de Goldenhar é uma doença considerada rara que apresenta uma etiopatogenia de origem multifatorial, que também inclui aspectos nutricionais e fatores ambientais que podem interferir na blastogênese (Cohen, 1989; Rollnick, 1987).

Existem vários termos utilizados na literatura que são alternativos a síndrome de Goldenhar, como microssomia hemifacial, espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) e displasia OAV, entre outros. Na verdade, todos se referem à mesma doença que envolve assimetria facial, ocorrendo principalmente à direita (Rollnick, 1987; Cohen, 1989). No início da década de 1990, esta condição foi melhor descrita e foi verificado que, além daquelas alterações descritas por Goldenhar (1952) e por Gorlin (1963), esta síndrome também pode apresentar em seu fenótipo doença cardíaca e hipoplasia dos ossos zigomático, mandibular e maxilar (Regenbogen, 1982). Além disso, também existe a descrição de alterações faciais com hipoplasia muscular, anormalidades anatômicas e morfológicas da língua, anomalias dos olhos, labial e fenda palatina, distúrbios do sistema nervoso central e outras anomalias viscerais (Regenbogen, 1982).

Atualmente, devido à ainda incompleta compreensão acerca da etiopatogenia da SG, inexiste um teste ou um modo de abordagem padrão para o diagnóstico específico dessa doença. Deste modo, a avaliação clínica continua sendo a principal ferramenta a ser utilizada para a determinação do diagnóstico clínico. É interessante salientar o relato de Strömland (2007) que incluiu em seu estudo apenas pacientes que apresentavam malformações em pelo menos duas das quatro áreas oro-crânio-faciais: oro-crânio-facial, ocular, auricular e vertebral.

1.2 Frequência

Doenças genéticas são comuns na população, sendo observadas em 3 a 4% dos nascimentos (Robinson, 1993). Sua ocorrência estimada é de 1 em cada 5.600 recém-nascidos (Gorlin, 2001).

A síndrome de Goldenhar ou microssomia hemifacial (OMIM 164210) tem uma prevalência estimada em 1 caso para 5.600 até 1 caso para 26.550 nascimentos, sendo as mulheres mais frequentemente afetadas em uma proporção de cerca de (3:2) (Grabb, 1965; Cohen, 1989).

De forma simples, poderíamos dizer que as doenças genéticas são causadas por alterações no material genético de um indivíduo. Essas alterações podem envolver um ou mais genes, partes de cromossomos e até cromossomos inteiros. As doenças genéticas podem ser classificadas em quatro importantes grupos, de acordo com o tipo de alteração genética: distúrbios cromossômicos, distúrbios monogênicos, distúrbios multifatoriais e distúrbios mitocondriais (Jorde, 2004). É interessante salientar que na

síndrome de Goldenhar o efeito teratogênico também está entre as possíveis causas e deve ser considerado (Strömland, 1993).

1.3 A Fonoaudiologia e a Genética

O fonoaudiólogo é o profissional que atua no diagnóstico, reabilitação, prevenção e pesquisa nas áreas de linguagem oral e escrita, audição, voz, motricidade oral. Especificamente em relação às síndromes genéticas, cabe a este profissional uma atuação ampla, especialmente precoce, no que tange as manifestações que envolvem as diversas áreas de abrangência da Fonoaudiologia dos indivíduos acometidos (Souza, 2007; Giacheti, 2010). Como membro integrante da equipe multidisciplinar, o fonoaudiólogo deve preocupar-se não somente com o fenótipo fonoaudiológico, mas com o bem estar físico e social dos indivíduos com síndromes genéticas.

O fonoaudiólogo, como membro da equipe multidisciplinar, deve assegurar que, as crianças com síndromes genéticas tenham um diagnóstico fonoaudiológico precoce, possibilitando sua participação em programas específicos de intervenção, acompanhamento na escola, orientação e aconselhamento genético para suas famílias (Giacheti, 2010). O processo de intervenção dos indivíduos com síndromes genéticas deve considerar os diferentes padrões do desenvolvimento, estabelecer avaliações constantes do planejamento inicial e favorecer a inclusão social na escola e na sociedade. Para Giacheti (2010), também cabe ao fonoaudiólogo auxiliar na inclusão educacional, social e no mercado de trabalho dos indivíduos.

Nos últimos anos, a Fonoaudiologia e a Genética têm atuado de forma complementar. Esta parceria integrada tem contribuído para a melhoria de procedimentos que visam o diagnóstico, o prognóstico e a intervenção de indivíduos com síndromes genéticas e distúrbios da comunicação, o mais precoce possível. É papel do fonoaudiólogo, como membro dessa equipe, caracterizar as manifestações fonoaudiológicas que envolvem a linguagem oral e escrita, a fala, a audição e a deglutição, dentro do espectro clínico das afecções genéticas (Souza, 2007).

Esta abordagem associada realizada pela Genética e Fonoaudiologia está levando a um fortalecimento e conscientização da necessidade de um trabalho cooperativo e multi/interdisciplinar. Desta forma, essa união tem contribuído tanto para um melhor entendimento da comunicação humana e de seus distúrbios como para uma melhor caracterização e elaboração de programas específicos para portadores de síndromes genéticas (Arduino-Meirelles, 2006).

1.4. Audição

1.4.1 Anatomia da orelha e fisiologia da função auditiva

De acordo com Caldas (1999) e Correa (2002), as orelhas contêm dois sistemas essenciais ao desenvolvimento do indivíduo: o sistema auditivo, relacionado à audição, e o sistema vestibular, relacionado ao equilíbrio corporal. O sistema auditivo humano compreende três porções: orelhas externa, média e interna.

Anatomicamente, a orelha externa inclui o pavilhão auricular e o meato acústico externo (MAE). A orelha média compreende a membrana timpânica, a cavidade timpânica, parte do nervo timpânico e tuba auditiva. A cavidade timpânica aloja a cadeia ossicular, a qual é constituída por três ossículos (martelo, bigorna e estribo), pelos músculos tensor do tímpano e estapédio e pelos seus ligamentos. A orelha interna, localizada na porção petrosa do osso temporal, compreende os órgãos sensoriais da audição e do equilíbrio corporal. Esta é constituída pelo labirinto ósseo ou perilinfático, que aloja em seu interior, suspenso por uma rede de fibras, o labirinto membranoso ou endolinfático.

O labirinto ósseo compreende o vestíbulo, os canais semicirculares e a cóclea. O labirinto membranoso é constituído pelo utrículo, sáculo, ducto e saco endolinfático, ductos semicirculares e ducto coclear. Estas estruturas encontram-se alojadas no labirinto ósseo da seguinte forma: os ductos semicirculares localizam-se nos canais semicirculares; o utrículo, o sáculo, o ducto e o saco endolinfático alojam-se no vestíbulo e, o ducto coclear no interior da cóclea.

A cóclea tem o aspecto de um espiral com duas voltas e meia em torno de um eixo central, o qual é denominado modíolo; a base da cóclea é perfurada por pequenas aberturas que dão passagem ao nervo coclear e, sua comunicação com a orelha média se dá através da janela oval e redonda. Em uma visão espacial a cóclea poderia ser vista como três tubos paralelos cursando um trajeto espiral, sendo o tubo superior denominado rampa vestibular; o tubo inferior, rampa timpânica (ambas preenchidas por perilinfa) e o tubo intermediário, ducto coclear (preenchido por endolinfa), onde está localizado o órgão de Corti (órgão da audição). A rampa vestibular se encontra

separada do ducto coclear pela membrana de Reissner (ou vestibular) e, a rampa timpânica está separada do ducto coclear pela membrana basilar (Correa, 2002).

Considerando a fisiologia da audição, a orelha externa tem a função de canalizar as ondas sonoras e transmiti-las à membrana timpânica provocando assim a sua vibração. A tuba auditiva permite, através da deglutição e do bocejo, a entrada de ar na orelha média, controlando assim as pressões do lado externo e interno da membrana timpânica, deixando-a livre para vibrar. A ampliação e a propagação das ondas sonoras para a orelha interna são realizadas pela orelha média e, é a membrana timpânica que transforma estas ondas sonoras em vibrações mecânicas movimentando a cadeia ossicular, a qual controla, através dos músculos tensor do tímpano e estapédio, a intensidade das vibrações sonoras.

O movimento da cadeia ossicular (sistema de alavanca) multiplica a pressão exercida pela membrana timpânica em cerca de 20 vezes e transmite as vibrações mecânicas para a janela oval (Correa, 2002). A orelha interna recebe em seu espaço perilinfático as vibrações mecânicas provenientes da janela oval, e estas se transformam em ondas líquidas que se propagam no sentido basal-apical da cóclea, através da rampa vestibular e, retornam no sentido apical-basal pela rampa timpânica até atingir o nível da janela redonda. A propagação da perilinfa condiciona movimentos de ondulação nas membranas do ducto coclear (membrana vestibular e membrana basilar). O órgão de Corti, localizado na membrana basilar, recebe as ondas sonoras e estas provocam oscilações que produzem fenômenos elétricos que seguem em

direção ao sistema nervoso central (Caldas e cols., 1999; Correa, 2002). A estrutura anatômica da orelha pode ser verificada na figura 1.

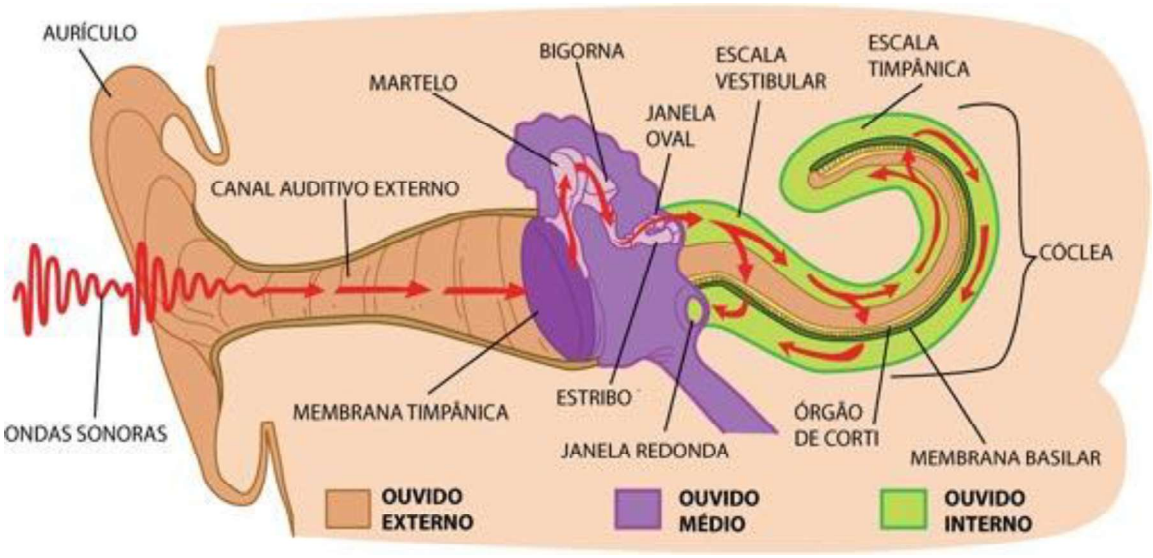

Figura 1. Ilustração das estruturas anatômicas da Orelha de acordo com a entrada das ondas sonoras.

Fonte: http://revistaescola.abril.com.br/ensino-medio/ruido-musica-30405.shtml

1.4.2 Perda auditiva: conceito, tipos e classificação

PA é a redução da audição em qualquer grau que reduza a inteligibilidade da mensagem falada para a interpretação apurada ou para a aprendizagem. Qualquer tipo de PA pode comprometer a linguagem, o aprendizado, o desenvolvimento cognitivo e a inclusão social da criança (Mondain, 2005).

A perda auditiva (PA) é o defeito sensorial mais comum nos seres humanos. Dezenas de genes podem ser responsáveis pelas formas precoces de surdez isolada e várias centenas de síndromes associadas com perda

auditiva já foram descritas. As dificuldades encontradas na identificação de genes específicos através de estudos de análise de ligação em famílias afetadas pela surdez isolada associada à escassez de dados sobre os componentes moleculares especificamente envolvidos no processo auditivo periférico, tornam muito difícil a identificação de mais genes responsáveis pela perda auditiva hereditária (Hodes, 1981).

O diagnóstico de PA, assim como do grau e tipo, baseia-se na história atual e pregressa, focalizada na pesquisa de fatores de risco gestacionais, peri e pós-natais, no histórico de doenças infecciosas e respiratórias, na avaliação otorrinolaringológica, e nos testes audiológicos (Carvallo, 2003). Estes testes dividem-se em subjetivos e objetivos, e têm a indicação feita na dependência da idade da criança, e do grau de desenvolvimento neuropsicomotor global e cognitivo.

A PA na infância, mesmo leve, origina dificuldades escolares. Crianças com perdas auditivas discretas podem apresentar problemas de desenvolvimento de linguagem, dificuldades de leitura e distúrbios comportamentais (Costa, 1991).

As perdas auditivas podem ser classificadas segundo o local do aparelho auditivo que apresenta disfunção, o acometimento uni ou bilateral, e a intensidade ou grau da perda (Roeser, 2001).

Quanto ao local do aparelho auditivo afetado, a PA pode ser de transmissão, percepção (neurossensorial) ou mista. As perdas auditivas que decorrem de alguma afecção das orelhas externa e média são denominadas de transmissão ou condutivas. As perdas neurossensoriais decorrem de lesões nas células ciliadas do órgão coclear de Corti (orelha interna) e/ou do nervo

coclear. Quando há afecção condutiva e neurossensorial concomitantes, classifica-se a perda auditiva como mista (Northern, 1991).

Quanto à intensidade da perda auditiva, o critério de classificação do grau depende de avaliação instrumental, e se baseia nas médias dos limiares audiométricos. O grau discreto de perda auditiva é representado por parâmetros limiares auditivos de 15 dB a 25 dB, o grau leve de 26 dB a 30 dB, o grau moderado de 31dB a 50 dB, a perda auditiva severa entre 51 e 70 dB, e a perda profunda >70 dB (Northern, 1991).

1.4.3 Epidemiologia e Etiologia das Perdas Auditivas

No recém-nascido e lactente a PA pode ocorrer por causas pré, peri ou pós-natais. Os fatores pré-natais são: 1) herança genética, na qual as mutações do gene *GJB2* são as mais frequentes, 2) síndromes genéticas, sendo que mais de 400 podem apresentar perda auditiva como uma de suas características, 3) malformações da orelha interna, 4) infecções congênitas pelo vírus da rubéola, citomegalovírus, herpes simples, toxoplasmose e sífilis, 5) uso gestacional de substâncias teratogênicas como talidomida, álcool, cocaína, e medicamentos ototóxicos, 6) radioterapia no primeiro semestre da gestação (Costa, 1991).

Os fatores perinatais associados à perda auditiva abrangem: 1) anóxia, 2) prematuridade com peso abaixo de 1500 gramas, 3) hiperbilirrubinemia, 4) traumatismo cranianos, 5) trauma sonoro. Os fatores pós-natais de risco para a PA são de variada natureza, e compreendem causas metabólicas, como hipotireoidismo, diabetes, infecções virais (rubéola, varicela-zoster, influenza,

vírus da caxumba, citomegalovirus, entre outros), labirintite, meningite bacteriana, encefalite e otite média crônica. Há outras causas, menos frequentes, como doenças auto-imunes, acidose tubular renal, neoplasias, trauma craniano, trauma acústico, e utilização de drogas ototóxicas como aminoglicosídeos, diuréticos de alça, cisplatina, entre outras (Ferreira, 2004).

1. 4.4 Exames auditivos

A investigação de possíveis alterações auditivas pode ser realizada através da utilização de exames auditivos específicos. Os testes subjetivos são menos precisos, pois dependem da resposta do paciente, o que pode interferir no resultado. Os testes têm o resultado influenciado pelo interesse, cognição e participação da criança, o que exige habilidade, experiência e paciência do examinador (Garcia, 2002). Por isso, esses exames devem ser realizados preferencialmente por profissionais com formação específica para esse fim, sendo o audiologista o mais capacitado. Os testes subjetivos mais fidedignos são as audiometrias comportamental, tonal e vocal (Carvallo, 2003).

A avaliação audiológica comportamental é realizada em neonatos e lactentes até os 2,5 anos. Baseia-se na observação das respostas comportamentais evidenciadas por estímulos acústicos instrumentais (instrumentos musicais de percussão), tons puros (audiômetro pediátrico) e sons verbais (Garcia, 2002; Carvallo, 2003). As respostas esperadas são reflexas, como, por exemplo, o reflexo cócleo-palpebral (RCP), a procura da fonte sonora, a cessação da atividade corporal, a mudança na expressão facial e visual, o choro ou riso, entre outros (Ferreira, 2004). Os estímulos são apresentados em

ordem decrescente de intensidade, sendo que os bebês de até três meses de vida devem estar em estado de sonolência e, após essa faixa etária, em estado de alerta (Carvallo, 2003).

A partir dos seis meses de vida, a avaliação audiológica pode ser feita através do audiômetro pediátrico, que possibilita uma noção aproximada do grau de perda auditiva. Ainda assim, este tipo de avaliação possui uma característica mais qualitativa do que quantitativa. As vantagens dessa abordagem são o baixo custo, a fácil realização e a aparelhagem pouco sofisticada. A principal desvantagem é a suscetibilidade a interferências ambientais, como ruídos, pistas visuais e interferência dos pais (Roeser, 2001).

A audiometria tonal e a vocal buscam quantificar os limiares auditivos. A audiometria tonal afere a menor intensidade sonora capaz de gerar sensação auditiva na criança para tons puros, enquanto a audiometria vocal o faz para estímulos de fala. Em função da complexidade de comandos, estas avaliações são indicadas para crianças a partir de 6 anos de idade. O equipamento utilizado consiste em cabina acústica, audiômetro, fones de ouvido, material para reforço visual e brinquedos pedagógicos (Ferreira, 2004).

A audiometria condicionada é uma variante da audiometria vocal e tonal, que pode ser realizada em crianças a partir de dois anos de idade. O objetivo é fazer com que a criança faça a associação entre o estimulo sonoro apresentado e um estímulo visual de reforço. A audiometria lúdica é uma outra alternativa de teste possível para a faixa etária de dois a 6 anos e que pode ser realizada em acordo com o desenvolvimento neuropsicomotor da criança. Por exemplo, a criança é solicitada a realizar um ato motor, como encaixar uma peça de um brinquedo, ao ouvir o estímulo acústico (Carvallo, 2003).

Os testes audiológicos objetivos são mais precisos do que os acima citados e compreendem a imitanciometria, a avaliação das emissões otoacústicas e os potenciais auditivos evocados. A imitanciometria verifica a condução sonora pela orelha média através da mensuração e análise dos deslocamentos do sistema timpanossicular em resposta à variação da pressão do som. Este exame emprega uma sonda que é colocada no conduto auditivo externo, que deve estar desimpedido de cerúmen. A imitanciometria não define limiar auditivo, e indica apenas se a condução do som está normal ou alterada na orelha média. A avaliação das emissões otoacústicas (EOAT) busca, primordialmente, avaliar se a cóclea está com função normal, e para isto uma sonda é colocada no conduto auditivo externo. Após a produção de um estímulo sonoro específico, o click, a cóclea deve produzir sons de frequências variadas, conforme o estímulo; estes são detectados pela sonda, e a seguir filtrados e amplificados pelo equipamento acoplado a um computador (Garcia, 2002).

A avaliação das EOAT é indolor, não invasiva, rápida, de baixo custo, tem elevada sensibilidade, e a aparelhagem é portátil. Essas características tornaram a EOAT o exame mais adequado e utilizado para as triagens auditivas em recém-nascidos. Um resultado normal indica integridade da fisiologia coclear para o nível de audição social normal, que é de até 25 dBNA. Porém, um resultado alterado, em que as emissões otoacústicas estão ausentes, pode ser um falso-positivo. Neste caso, há a necessidade de se avaliar também a orelha média, visto que um simples acúmulo de cerumen pode alterar o teste. Desta forma, no caso de ausência de respostas, o exame

deve ser repetido, e também deve ser realizada a imitanciometria para confirmação do resultado (Ferreira, 2004).

O potencial evocado auditivo ou audiometria de tronco cerebral é um exame que avalia objetivamente a integridade do nervo coclear. É realizado por meio de eletrodos de superfície que são colocados no couro cabeludo e que buscam captar estímulos elétricos gerados desde a cóclea até o tronco encefálico, após um estímulo auditivo (click) gerado por meio de um fone de ouvido. Os registros são constituídos por ondas sequenciais, em que cada onda representa o tempo em que ocorreu uma sinapse na via auditiva central. As cinco primeiras ondas são as mais importantes. O tempo de latência, intervalos de tempo entre ondas, conformação da onda e comparação entre orelhas são os parâmetros analisados. Caso haja retardo, ausência de ondas, alteração do formato da onda ou assimetrias entre os lados, o exame é considerado como alterado (Carvallo, 2003).

A audiometria de tronco cerebral indica o tipo e o grau de perda auditiva com elevada especificidade e sensibilidade, além de ser um exame de rápida realização, indolor e não invasivo. Apesar da imaturidade das vias auditivas, esse exame possibilita a determinação objetiva e com boa acuidade do grau de perda auditiva já no recém-nascido. Contudo, o registro é bastante prejudicado pelas contrações dos músculos mastigatórios e movimentos de deglutição, frequentes em recém-nascidos e lactentes. Este fato constitui a principal desvantagem para a realização do exame, que deve ser feito com a criança em completo relaxamento. Por este motivo a sedação ou a anestesia inalatória torna-se, na maioria das vezes, necessária na criança menor (Roeser, 2001).

1.5 Síndrome de Goldenhar

Os 1º e 2º arcos branquiais são primórdios embrionários que contribuem para o desenvolvimento craniofacial. Interferências no seu desenvolvimento normal podem resultar em alterações, de gravidade variável, envolvendo maxila, mandíbula e orelha. Estas anomalias podem ocorrer isoladamente, ou em diferentes combinações, caracterizando quadros malformativos diversos. A microtia, sinal clínico mandatório da SG, pode ocorrer isoladamente (frequência populacional de 0,03%) ou, ainda, como parte de quadros malformativos diversos (Gorlin e cols., 2001).

1.5.1 Embriologia e etiologia

Do ponto de vista embriológico, várias hipóteses já foram relatadas a respeito da patogênese da síndrome de Goldenhar (Braithwaite, 1949; Poswillo, 1973). Braithwaite (1949) atribuiu as anomalias faciais como sendo resultado de uma aplasia ou hipoplasia da artéria estapédica embrionária. Stark e Saunders sugeriram, em 1962, que as alterações observadas na SG são secundárias a uma penetração mesodermal insuficiente do primeiro e segundo arcos branquiais. Além disso, segundo Poswillo (1973), a distribuição incomum de anomalias observadas em indivíduos afetados pela SG pode ser melhor explicada por uma hemorragia intra-uterina da arteria estapédica. Essa hemorragia pode originar um hematoma que pode causar interferência nas interações normais do tecido epitelial mesenquimal, contribuindo para a necrose dos tecidos. Acredita-se que essa hemorragia ocorra na sexta semana

do período intrauterino aproximadamente, quando a artéria carótida externa substitui a artéria estapédica como a principal fornecedora vascular da região cervical anterior e cabeça (Heffez, 1984).

A origem da Síndrome de Goldenhar não é clara, é complexa e heterogênea, inclusive apresentando características multifatoriais (Venkateshwara, 2013). Dois mecanismos fisiopatológicos foram propostos para a síndrome de Goldenhar: uma redução do fluxo de sangue e hemorragia focal na região de desenvolvimento do primeiro e segundo arcos branquiais no período ao redor de 30 a 45 dias de gestação, durante a blastogênese. Estes mecanismos explicam as anomalias do ouvido externo neste espectro, uma vez que o primeiro arco branquial dá origem ao primórdio da orelha anterior e o segundo arco branquial origina a orelha posterior. Além disso, o canal auditivo externo deriva da parte dorsal da primeira fenda branquial (Scholtz, 2001). As figuras 2 e 3 demonstram estruturas derivadas e arcos branquiais.

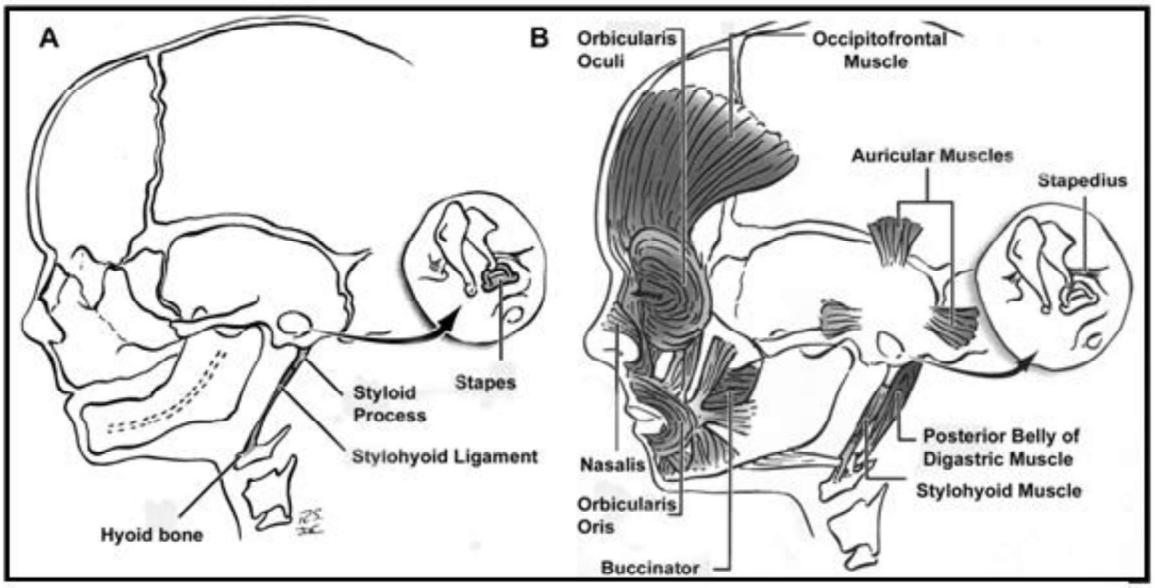

Figura 2. Ossos (A) e músculos (B) derivados do segundo arco branquial (Fonte: GeneReviews: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5199/).

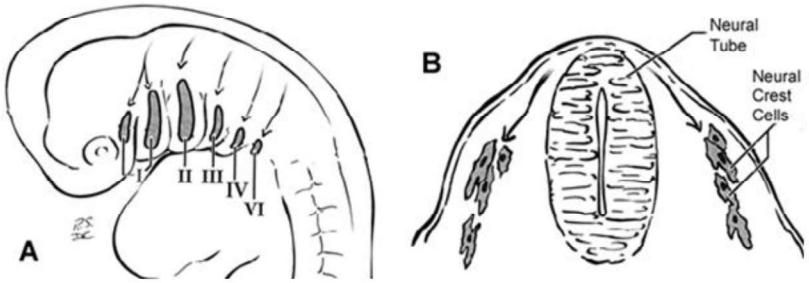

Figura 3. A – Visão lateral dos arcos branquiais do período embrionário; B – Corte coronal do primeiro arco branquial mostrando a migração das células do tubo neural para a crista neural, que se desenvolverão no interior da cabeça, pescoço e corpo.
(Fonte: GeneReviews: Craniofacial Microsomia Overview, 2009).

A associação da síndrome de Goldenhar com causas conhecidas, tais como anomalias cromossômicas, alterações gênicas, condições multifatoriais, doenças maternas e teratógenos é feita em apenas 10 a 25% dos casos (Buskens, 1995; Judge, 2004).

1.5.2 Etiologia genética

Embora a maioria dos casos da Síndrome de Goldenhar seja esporádica, casos familiais já foram descritos. A herança autossômica recessiva foi sugerida devido à observação de recorrência em irmãos (Saraux e

cols., 1963; Kirke, 1970; Krause, 1970) e de consanguinidade parental (Witters e cols., 2001). Por outro lado, a herança autossômica dominante, é sugerida pela verificação da recorrência em diferentes gerações (Hermann e Optiz, 1969; Stoll e cols., 1998). É interesante salientar a descrição de estudos que verificaram a ocorrência de gêmeos monozigóticos discordantes (Rollnick e Kaye, 1983; Stoll e cols., 1984), gêmeos monozigóticos concordantes (Ryan e cols., 1988) e gêmeos dizigóticos discordantes para o fenótipo da síndrome de Goldenhar (Grabb, 1965; Shprintzen, 1982).

Alterações citogenéticas são pouco frequentes em indivíduos com o fenótipo da SG. Diversas anomalias cromossômicas numéricas já foram detectadas como sendo associadas a SG como trissomia do cromossomo 18; trissomia do cromossomo 22 (Bersu e Ramirez-Castro, 1977); mosaicismo com trissomia do cromossomo 9 (Wilson e Barr, 1983); mosaicismo com trissomia do cromossomo 18 (Clarren e Salk, 1983); e mosaicismo com trissomia do cromossomo 22 (Pridijian e cols., 1995). Adicionalmente, alterações cromossômicas estruturais também já foram descritas em indivíduos com o fenótipo da SG como deleção do braço curto do cromossomo 5 (Neu e cols., 1982); deleção do braço longo do cromossomo 5, do cromossomo 6 e do cromossomo 8 (Townes e White, 1978), deleção do braço longo do cromossomo 22, duplicação do braço longo do cromossomo 7, do cromossomo 22 (Herman e cols., 1988), anel do cromossomo 21, inversão pericêntrica do cromossomo 1 e do cromossomo 9; rearranjo do cromossomo 18 (Stahl-Mauge e cols., 1982). Algumas alterações cromossômicas ocorrem de modo mais repetido, sendo assim, consideradas significativas, tais como a

deleção do braço longo do cromossomo 5, a trissomia do cromossomo 18 e a duplicação do braço longo do cromossomo 7 (Cohen e cols., 1989).

Estudos mais recentes, visando a identificação de genes associados à SG, identificaram algumas regiões e genes candidatos, porém não foi possível demonstrar uma associação positiva entre essas regiões e/ou genes com a SG. Kelberman e cols. (2001) realizaram um estudo de ligação em duas famílias e sugeriram uma associação entre a SG e a região q32 do cromossomo 14 em uma delas. Estes autores consideraram o gene *Goosecoid* (*GSC*) como candidato, porém a mutação deste gene não foi identificada nas duas famílias estudadas e em 120 casos esporádicos. Splendore e cols. (2002) investigaram indivíduos com SG e não detectaram mutação no gene *TCOF1*, presente em indivíduos com a síndrome de Treacher-Collins, cujo fenótipo guarda similaridade com a SG. Choong e cols. (2003) verificaram uma deleção terminal da região p14 do braço curto do cromossomo 5 em uma criança com síndrome Cri-du-Chat que apresentava manifestações clínicas associadas a SG. Os autores sugeriram a possibilidade de existir um gene ligado a SG naquela região.

Recentemente, Rahimov e cols. (2006) detectaram uma mutação no gene *GLI2* em uma criança que apresentava envolvimento do sistema nervoso central, anomalias de 1° e de 2° arcos branquiais e anoftalmia. Embora a função da família de genes *GLI* não seja bem conhecida, é possível que haja uma relação entre a mutação no gene *GLI2* e o fenótipo de SG.

1.5.3 Fatores genéticos associados a fatores ambientais

A herança multifatorial ou complexa é caracterizada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. Observa-se que este modelo de herança pode ser recorrente dentro de famílias, porém não existe um padrão determinado de heredograma (Nussbaum e cols., 2002). Rollnick e Kaye (1983), estudaram 97 indivíduos com microssomia hemifacial e suas variantes, e verificaram uma recorrência familial positiva em 45% dos casos. Os autores verificaram um padrão de distribuição de casos em diversas famílias que sugeriu herança multifatorial; entretanto, não foi possível descartar um padrão de herança autossômica dominante com penetrância incompleta (Grabb, 1965; Rollnick e Kaye, 1983; Gorlin e cols., 2001).

1.5.4 Fatores teratogênicos

A susceptibilidade ao teratógeno depende do genótipo do indivíduo e varia de acordo com o período de desenvolvimento intra-uterino. O processo de teratogênese pode ser resumido em três categorias: causa (etiologia), mecanismo (patogênese) e manifestação. Causa são fatores do ambiente que agem direta, ou indiretamente, nas camadas germinativas, no embrião ou no feto. Estes fatores causais podem produzir diferentes reações ou mecanismos tais como interferência mitótica, alteração de ácidos nucléicos ou inibição enzimática. Estes mecanismos resultam em desenvolvimento anormal ocorrendo assim, a manifestação clínica (Cohen, 1997).

Anomalias associadas à SG foram observadas em crianças de mães expostas a vários agentes considerados teratogênicos. Entre eles temos a talidomida (Kleinase, 1964; Gorlin e cols., 2001); primidona (Gorlin e cols., 2001); ácido retinóico (Johnston e Bronsky, 1995; Gorlin e cols.); salicilatos e outros anticoagulantes, álcool etílico, outros anticonvulsivantes e antagonistas do folato (Cohen e cols., 1989; Gorlin e cols., 2001); e medicamentos vasoativos e fetos expostos no início da gestação ao hábito de fumar materno (Werler e cols., 2004). Outros fatores causais já descritos como sendo relacionados a SG incluem sangramento vaginal no 2° trimestre de gestação, que sugere anormalidades na placenta e provavelmente possuei natureza vascular (Werler e cols., 2004); gestações múltiplas, onde pode ser observada anastomose dos vasos da placenta tanto em gêmeos monozigóticos quanto em dizigóticos (Robinson e cols., 1987) hipóxia devido a altitudes elevadas (Salvado e cols., 2003); compressão intra-uterina secundária ao oligohidrâmnio (Cohen e cols., 1989; Salvado e cols., 2003) e hipertensão (Salvado e cols., 2003). Além dos agentes teratogênicos já citados, o diabetes materno é uma doença reconhecida como fator de risco para malformações, sendo que, entre elas, já foram relatadas anomalias relacionadas a SG. A hiperglicemia materna é um teratógeno não específico e o risco para anomalias congênitas, mesmo com controle metabólico, é mais alto quando comparado com gestações não diabéticas (Johansen e Garne, 2005). Herrera e cols., (2005) demonstraram um risco elevado para malformações em filhos tanto de mulheres com diabetes pré-gestacional (prevalência de 14%) quanto de mulheres com diabetes gestacional (prevalência 18,3%). A prevalência de malformações em descendentes de mulheres não diabéticas é de 7,9%. Vários estudos têm

relacionado o fenótipo EOAV ao diabetes materno (Grix e cols., 1982).

1.6 Alterações auriculares e esqueléticas e a síndrome de Goldenhar

As malformações auriculares podem variar da completa aplasia até deformidades na orelha externa, média e interna, resultando em perda da audição. Frequentemente existem apêndices fibromatosos pré-auriculares (*skin tags*) e fossetas (depressão cutânea pré-auricular) localizadas anteriormente a orelha ou no trajeto de uma linha imaginária entre a orelha e o canto da abertura da cavidade oral. Naqueles casos em que malformações auriculares estão presentes, o canal da orelha pode estar completamente ausente, implicando em surdez (unilateral) em aproximadamente 40% dos casos. Sabe-se que a exposição ao estímulo sonoro é um fator essencial para que a criança desenvolva a linguagem e a maturação adequadas do sistema auditivo central; aspecto que ressalta a importância da detecção e intervenção precoces dos distúrbios da audição (Melnick, 1979; Poswillo, 1973).

A microtia, sinal clínico considerado mandatório para a SG, ocorre em recém-nascidos em uma frequência populacional de 0,03%. Em cerca da metade dos casos, ocorre isoladamente e, nos demais, em associação com outras anomalias, representando quadros sindrômicos diversos (Melnick e Myrianthopoulos, 1979). Em relação a SG, a frequência é descrita de modo variável na literatura. Os trabalhos de Grabb (1965) e Poswillo (1973) descreveram uma frequência de 1:3.500 a 1:5.000 nascimentos. Por outro lado, segundo Melnick (1980), a frequência foi de 1:26.550 nascimentos. Alguns autores comentam que esta discrepância poderia estar relacionada ao critério

mínimo proposto para o diagnóstico clínico de SG nos diferentes estudos (Rollnick e Kaye 1983; Rollnick e cols., 1987).

A displasia verificada nos indivíduos com SG é muitas vezes referida como microssomia hemifacial ou síndrome do primeiro e segundo arco branquial, sendo caracterizada por um amplo espectro de leve a graves distúrbios unilaterais do crânio, da face e do pescoço (Cohen e cols., 1989).

A hipoplasia hemifacial é referida como sendo um sintoma obrigatório, enquanto que dermóides epibulbares e anexos pré-auriculares, bem como anomalias da coluna vertebral, estão entre os sintomas facultativos desta doença (Binaghi e cols., 2000). A diversidade e variabilidade dos sintomas clínicos e radiológicos pode ser verificada nos relatos disponíveis na literatura, sendo que, clinicamente, a assimetria facial é registrada em 25% dos casos. As anomalias observadas em indivíduos com SG estão intimamente ligadas com extensas modificações do esqueleto da face, especialmente com discrepâncias mandibulares unilaterais e discrepâncias da musculatura, incluindo a inervação (Coccaro, e cols., 1975; Cohen, e cols., 1989). Estas alterações podem ser verificadas nas figuras 4, 5 e 6.

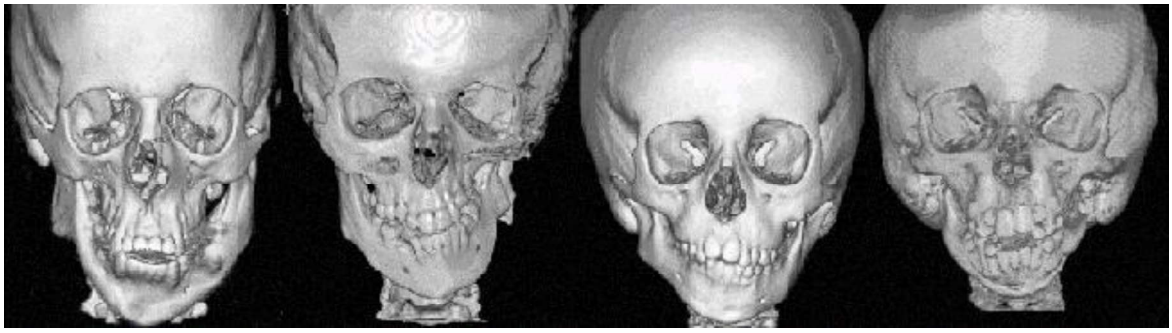

Figura 4. Exemplos de variabilidade das malformações esqueléticas associadas à microssomia hemifacial (Fonte: GeneReviews: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5199/).

Figura 5. Graus de malformações auriculares descritas por Marx, em 1926, variando de normal até microtia de grau III (Fonte: GeneReviews: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5199/).

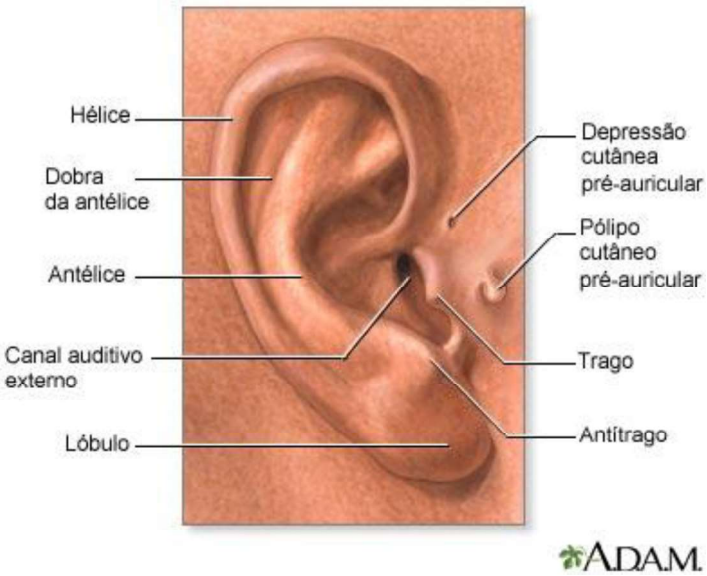

Figura 6. Ilustração anatômica da parte externa da Orelha. Fonte: www.adam.com

1.7 Aquisição da linguagem oral, motricidade orofacial e audição na SG

A linguagem é um exemplo de função cortical superior e seu desenvolvimento se sustenta, por um lado, em uma estrutura anátomo-funcional geneticamente determinada e por outro, em um estímulo verbal que depende do ambiente (Castaño, 2003).

A linguagem é uma das capacidades mais complexas que o ser humano desenvolve e sua aprendizagem estende-se por toda a vida. Pode-se dizer também que ela está interligada a uma série de outros aspectos do desenvolvimento, como as condições orgânicas (em especial a integridade do sistema nervoso central), condições sensoriais e perceptuais (principalmente a audição), condições sociais, afetivas e cognitivas. Muitos são os fatores que podem prejudicar sua evolução natural, como por exemplo, os transtornos neuromotores, sensoriais, perceptivos, emocionais, sociais e cognitivos, que estão entre os principais fatores patológicos nos casos de distúrbios de linguagem. Além disso, na maioria das vezes, a etiologia dos distúrbios de linguagem envolve uma inter-relação entre todos estes fatores (Schimer, 2004).

As alterações de linguagem são um dos problemas mais frequentes do desenvolvimento, atingindo 3 a 15% das crianças (Caputte, 1991). Podem ainda estar associadas a causas orgânicas como as doenças congênitas, ou adquiridas, que se manifestam em chamados “períodos críticos”, que podem ser descritos como etapas limitadas do amadurecimento cerebral, as quais necessitam coincidir com a exposição a certas experiências, para que a aquisição da linguagem seja rápida e sem esforços. Por outro lado, quando não

há esta coincidência, torna-se muito mais difícil que as aquisições ocorram em outras fases do desenvolvimento (Klein, 2002).

As anomalias craniofaciais representam uma categoria importante de defeitos congênitos, devido à alta morbidade, elevada frequência na população e pela importante interferência no desenvolvimento global do indivíduo afetado (Cohen, 1993; Altmann, 1997). O desenvolvimento da linguagem pode ocorrer apesar da existência de graves deficiências orgânicas e poderá ser similar ao de crianças normais, no que concerne ao funcionamento linguístico. Contudo, fatores orgânicos, emocionais e até mesmo ambientais relacionados, por exemplo, as craniossinostoses, podem interferir significativamente na qualidade desta linguagem. Outro fator que comumente atrapalha a aquisição da linguagem em indivíduos que apresentem este grupo de defeitos congênitos, as anomalias craniofaciais, são os problemas auditivos, como por exemplo, os de ouvido médio, que são muito frequentes nesta população (Zeisel, 2003).

Além das inabilidades com a linguagem, crianças com anomalias craniofaciais, de modo geral, também apresentam dificuldades de atenção, aprendizagem e dificuldades de socialização. Entretanto, a origem das dificuldades cognitivas apresentadas e sua relação com as malformações primárias ainda é obscura (Ceponiene e cols., 2001). Estes autores pontuam ainda, que a discriminação da memória auditiva é fundamental para a aprendizagem da linguagem e que esse funcionamento está alterado nestas condições clínicas (Arduino-Meirelles, 2006).

Qualquer dificuldade na linguagem pode, por sua vez, influenciar o desenvolvimento intelectual, sócio-emocional e, por consequência, a qualidade de vida da criança (Vendramini e cols., 2007; Wieczorek e cols., 2007; Silva e

cols., 2008). Assim, pacientes com diagnóstico de SG e que apresentem alterações auriculares devem ser investigados em relação à possibilidade de ocorrência de perda auditiva.

1.8 Diagnóstico da Síndrome de Goldenhar

Existe a possibilidade do diagnóstico da SG ser estabelecido desde o período pré-natal. Verona (2006) descreveu uma série de 20 casos e detectou anomalias congênitas múltiplas em achados ultrassonográficos. A idade gestacional variou de 15 a 35 semanas no diagnóstico e em mais da metade dos casos estava associado à oligohidrâmnio ou polihidrâmnio.

Em relação ao diagnóstico pós-natal, a maioria dos autores concorda que ele não deve ser baseado somente na verificação dos achados radiológicos ou laboratoriais, mas também considerar os aspectos clínicos e associados com condições sistêmicas de nascimento (Araneta, 1997). Segundo Castori (2006), a maioria dos autores considera a presença de anomalias das orelhas (microtia) e de apêndices na orelha necessários para o diagnóstico. Além desses, a assimetria facial, hipoplasia facial e /ou mandibular, tumor dermóide epibulbar, alterações palpebrais, anomalias vertebrais, fissura facial lateral e problemas renais também podem ser observados. Salienta-se que a verificação de várias dessas anormalidades pode ser realizada apenas através do exame clínico, sem a necessidade de utilização de investigação laboratorial (Castori 2006).

Strömland e cols., (2007) realizaram um levantamento de defeitos sistêmicos e funcionais de um grupo de pacientes suecos com características

da síndrome de Goldenhar, com uma equipe multidisciplinar. Foi dada especial atenção às malformações congênitas associadas à SG e defeitos funcionais. Os critérios de inclusão adotados consistem de alterações em pelo menos duas das seguintes regiões: oro-crânio-facial, ocular, auricular e vertebral. Estes critérios foram justificados pelos autores devido a tamanha heterogeneidade de fenótipos que são classificados como SG.

A utilização de testes laboratoriais e de imagem são importantes para a definição e verificação do grau de comprometimento de um determinado órgão ou sistema. Esses testes laboratoriais são definidos em um segundo momento, após a suspeita ou definição do diagnóstico clínico da SG. Além disso, avaliações clínicas complementares, como a oftalmológica e otorrinolaringológica também podem ser importantes, tanto para auxiliar o diagnóstico como para definir a presença ou não de anomalias em sistemas específicos.

1.9 Alterações fonoaudiológicas na síndrome de Goldenhar

Apesar da SG ser conhecida há bastante tempo existem poucos relatos na literatura descrevendo alterações fonoaudiológicas nestes indivíduos. Além disso, a maioria dos estudos descritos se refere a relatos de caso, sendo que, um grande número de estudos não contou com a participação de um geneticista clínico na definição do diagnóstico. Descrevemos a seguir os estudos que se referem a séries de casos, nos quais os indivíduos foram avaliados por um geneticista clínico.

Em nossa revisão bibliográfica encontramos na literatura somente dois estudos de revisão sobre SG. Cohen e cols. (1989), cita as revisões existentes na literatura sobre o EOAV, discute os critérios diagnósticos e apresenta alguns estudos de análise epidemiológica. Cohen apresenta informações sobre a etiologia da SG, sendo um dos poucos a tecer considerações acerca de sua patogênese. Em relação às manifestações clínicas, o autor descreve inicialmente os principais defeitos craniofaciais associados à SG, apresentando como principal sintoma a assimetria facial. Inclui também alterações auriculares como os apêndices pré-auriculares, atresia de conduto auditivo, perda auditiva condutiva, neurossensorial e mista. Relata também alguns tipos de lesão e patologias de orelha média como agenesia dos ossículos no conduto auditivo, e refere que na maioria dos estudos (50%) a PA é do tipo condutivo. Ainda destaca alterações no SNC e esqueléticas, anomalias cardiovasculares, assim como outras anomalias.

Neto, em 2007, realizou uma revisão de literatura sobre a SG. O autor descreveu aspectos sobre etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico e exames complementares, diagnóstico diferencial e tratamento na SG. O autor inicia salientando que o diagnóstico não deve ser baseado somente em resultados radiológicos ou laboratoriais. Sugere que se deve considerar todos os aspectos clínicos e, depois, associá-los com condições sistêmicas ao nascimento e com achados radiológicos. Além disso, estar atento para a realização de diagnóstico diferencial com outras patologias comumente associadas por semelhança clínica. Em relação aos achados genéticos, o autor relata que as manifestações são em geral, mais graves quando a herança é paterna, autossômica dominante, podendo aparecer, inclusive, evidências de

heterogeneidade genética. Descreve também que os pacientes apresentam maior susceptibilidade para diabetes, hiperlipidemia e para os efeitos embriopatológicos causados pela rubéola. Em relação aos aspectos audiológicos, foram citadas alterações auriculares encontradas na orelha externa, hipoacusia condutiva com respectivos graus. Em relação ao tratamento o autor refere a necessidade de estimulação auditiva precoce da via óssea para pacientes com deficiência bilateral. O estudo ressalta a necessidade de realização de exame funcional da audição para detecção precoce das malformações.

Em 1995, Cohen e cols., acompanhou 24 indivíduos com SG por um período de 5 anos, todos com diagnóstico clínico realizado por geneticista. Os autores procuraram relacionar neurodesenvolvimento com o prognóstico dos indivíduos. A amostra foi composta por 16 pessoas do sexo masculino e 8 pessoas do sexo feminino. Dentre os achados, foram descritas alterações cognitivas em 21% dos pacientes com retardo mental, avaliadas através do teste de QI. Também foi verificado que 71% dos pacientes apresentavam hipotonia axial e 46% hipotonia muscular oro-facial. Foram relatadas alterações da linguagem expressiva, o que estaria relacionado com alterações vertebrais, cognitivo rebaixado e alteração muscular com tônus rebaixado das estruturas miofuncionais da face. Os problemas de alimentação estariam relacionados, de acordo com o autor, com a hipotonia dos órgãos fonoarticulatórios. Em relação à audição, foi realizado em todos os pacientes, como metodologia diagnóstica de PA, o exame objetivo PEATE, nesse estudo foram descritos o tipo e grau da perda auditiva dos pacientes, sendo que 50% dos pacientes tinham perda auditiva condutiva moderada.

Em um estudo realizado na Alemanha, Bisdas e cols., (2005) investigaram as malformações de orelha interna em pacientes com SG e levantaram a hipótese de uma potencial causa embriológica dessas malformações. A amostra foi composta por 14 pacientes e realizada de modo retrospectivo. Todos os paciente foram submetidos a tomografia computadorizada (TC) do osso temporal auditivo e seis pacientes realizaram também ressonância magnética. Entre os 14 pacientes, 13 apresentavam anomalias da orelha externa e média e 5 (36%) apresentavam malformações de orelha interna.

Engiz (2007) realizou um estudo retrospectivo realizado na Turquia com 31 indivíduos com diagnóstico clínico de SG. A amostra foi composta de 15 pessoas do sexo masculino e 16 pessoas do sexo feminino, com idades entre 1 dia de vida e 16 anos. O diagnóstico foi realizado por geneticista clínico e os indivíduos foram acompanhados por uma equipe multidisciplinar incluindo fonoaudiólogo. Todos os pacientes realizaram exames laboratoriais, incluindo análise cromossômica e avaliação radiológica como ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio. Nesse estudo malformações do sistema nervoso central foram descritas em 42% dos casos e 52% deles apresentavam retardo mental. Os autores verificaram que 90% dos indivíduos apresentavam apêndices pré-auriculares, 77% microssomia hemifacial, 70% alterações vertebrais, 52% microtia e 39% dermóide epibulbar. Em relação às alterações auditivas 71% apresentava PA, assim como a microtia foi descrita em 52% dos casos. Os autores descreveram o tipo de perda auditiva, neurossensorial ou condutiva, porém não relataram o grau da perda auditiva em todos pacientes citados. Não foi citado o tipo de

exame auditivo realizado, assim como a metodologia adotada para diagnóstico audiológico.

Em 2009, Skarżyński e cols. investigaram uma amostra de 11 pacientes poloneses, de modo prospectivo. Todos realizaram avaliação clínica por geneticistas para a definição do diagnóstico de SG. Os autores se concentraram em verificar métodos cirúrgicos de melhora da audição nestes pacientes. O grau de deficiência auditiva foi descrito em todos os pacientes e um tratamento individual foi introduzido. O objetivo do trabalho foi apresentar algoritmo para diagnóstico e tratamento dos sintomas de SG com base na metodologia utilizada na otocirurgia moderna, 9% tinham atresia e consequente perda auditiva condutiva, 18% dos pacientes apresentaram perda profunda bilateral, malformações de orelha externa e orelha média foi relatado em 27% dos caso e em 36% apresentavam otite média crônica e a intervenção realizada foi a colocação de tubo de ventilação. Este trabalho descreveu as metodologias dos exames objetivos de audição por audiometria tonal. Relatou as PA expressas em tipo e grau de PA, sendo que na sua maioria as perdas auditivas foram unilaterais de grau elevado, o estudo ainda apresentou um exemplo de intervenção demonstrando um audiograma antes e depois do procedimento cirúrgico, referindo a melhora significativa após o processo terapêutico.

Na literatura brasileira encontramos apenas três trabalhos sobre a SG escritos por fonoaudiólogos. Dois dos trabalhos são relatos de caso e um dos trabalhos é um estudo de série de casos. O estudo realizado por Brosco em 2004, investigou 30 indivíduos portadores de SG, de ambos os sexos, com faixa etária variando de 8 a 34 anos de idade, com o objetivo de caracterizar o

perfil audiológico desses indivíduos. Os autores verificaram que 34% dos indivíduos (10) apresentavam perda auditiva do tipo sensório-neural mista com grau variando de moderado a profundo (7 uni e 3 bilaterais); 13% (4) perda do tipo condutiva (bilateralmente) com grau de leve a severo e 3% (1) perda do tipo sensório-neural profundo unilateral. Este estudo não descreve os critérios para o diagnóstico de SG do espectro para inclusão no estudo e os pacientes não foram avaliados por geneticista clínico.

No ano de 2007, Lima e cols. descreveram o caso de uma criança brasileira do sexo feminino, com oito anos e oito meses de idade, que foi submetida à avaliação da linguagem, fala, voz, audição e motricidade oral. Os autores verificaram alteração dos aspectos cognitivos da linguagem: noção de orientação espacial, raciocínio lógico abstrato e memória e atenção; bem como alteração da expressão e compreensão oral, de órgãos fonoarticulatórios, das funções neurovegetativas, e da audição (perda auditiva bilateral). Neste estudo não foram descritos quais foram os critérios utilizados para o diagnóstico de SG e não foi relatada nenhuma relação multidisciplinar com a genética clínica.

No segundo relato de caso brasileiro, Silva e cols. (2008) descrevem o caso de um indivíduo do sexo masculino com seis anos e oito meses de idade. O diagnóstico de SG foi realizado quando o paciente foi encaminhado para estudo cromossômico, que revelou cariótipo masculino normal (46, XY). Seu fenótipo sugeriu o diagnóstico de SG, porém não foram constatadas anomalias vertebrais. Foi realizada uma investigação buscando identificar alterações fonoaudiológicas. O paciente não possuía fala fluente, faz uso da Língua Brasileira de Sinais (LIBRAS), leitura orofacial e gestos para se comunicar. Além disso, apresenta dificuldades de leitura e escrita, mas possui

desenvolvimento de linguagem adequado à sua faixa etária. Os autores descreveram os exames e as metodologias utilizadas, assim como os testes realizados com os seguintes resultados, audiometria tonal: perda auditiva neurossensorial de grau profundo em ambas as orelhas; imitanciometria: curva timpanométrica do tipo A com ausência de reflexos acústicos ipsilaterais e contralaterais; emissões otoacústicas: transientes e produtos de distorção ausentes, bilateralmente; PEATE: foram pesquisadas as ondas eletrofisiológicas I, III e V nas intensidades de 110 e 120 dB NPS, havendo ausência das mesmas bilateralmente; vectoeletronistagmografia computadorizada: resposta inconclusiva e sem dados patognomônicos de alteração central. Os autores comentam a falta de estudos sobre a SG relacionados com as alterações fonoaudiológicas.

Outro estudo retrospectivo brasileiro foi realizado por Rosa e cols., em 2010, com objetivo de verificar a frequência e os tipos de cardiopatias congênitas em uma amostra de pacientes portadores do SG, procurando correlacionar a presença desta malformação com suas demais características clínicas e evolução. A amostra foi composta por 33 indivíduos, todos atendidos em um mesmo centro, no período de janeiro de 1975 a dezembro de 2007. Vinte e dois deles eram do sexo masculino e 11 do feminino e suas idades variaram de 1 dia a 17 anos. Todos os pacientes foram avaliados por geneticista clínico. Dentre os achados clínicos foram verificadas as seguintes alterações auditivas: anomalia de orelha, fosseta pré-auricular, apêndices pré-auriculares, agenesia, estenose de conduto auditivo e microtia.

No ano de 2011 Rosa e cols., realizaram um estudo com o objetivo de verificar as alterações auriculares de uma amostra de pacientes com SG. A

amostra foi constituída de 12 pacientes com SG atendidos em um Serviço de Genética Clínica. Foram incluídos no estudo apenas pacientes submetidos à tomografia computadorizada de mastoide e com cariótipo normal. Os autores realizaram uma revisão dos achados clínicos, dando ênfase aos achados auriculares. Nove pacientes eram do sexo masculino, idades variaram de 1 dia a 17 anos. Anormalidades auriculares foram observadas em todos os pacientes e envolveram a orelha externa (n=12), média (n=8) e interna (n=3). A microtia foi o achado mais frequente (n=12). As alterações mais comuns da orelha média foram: opacificação da mesma (n=2), e o deslocamento (n=2) e a malformação da cadeia ossicular (n=2). A agenesia de conduto auditivo interno (n=2) foi a anormalidade mais frequente da orelha interna. Neste estudo não foi contemplado a avaliação da função auditiva, não foi verificado nenhum exame auditivo para conhecimento do tipo e grau de perda auditiva dos pacientes, parte dos pacientes dessa amostra também foram avaliado após na pesquisa atual.

A SG é considerada uma condição etiologicamente heterogênea e com uma ampla variabilidade fenotípica, sendo que são poucos os estudos avaliando indivíduos com a síndrome em nosso meio (Lisbôa e cols., 1987; Brosco e cols., 2004; Verona e cols., 2006; Lima e cols., 2007; Paixão e Miot, 2007; de Lima e cols., 2007; Vendramini e cols., 2007; Silva e cols., 2008), por isso resolvemos realizar este estudo. O reconhecimento precoce e a compreensão detalhada dos aspectos relacionados à etiologia, manifestações clínicas e evolução dos pacientes com a SG 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 a SG.

1.10. Referências Bibliográficas

Altmann, E.B.C. Fissuras Labiopalatinas. São Paulo, Pró-Fono Departamento Editorial, 1997.

American Cleaft Palate-Craniofacial association. Parameters for evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies. Chapel Hill: ACPA; 2000.

Araneta MRG, Moore CI, Onley RS, Edmonds LD, Karcher JA, McDonough C, Hiliopoulos KM, Schlangen KM, Gray GC. Goldenhar syndrome among infants born in military hospital to Gulfwar veterans. Teratology 1997; 56:244-251.

Arduino-Meirelles AP, Lacerda CB, Feitosa VLGS. Aspectos sobre desenvolvimento de linguagem oral em craniossinostoses sindrômicas. Pró-Fono R. Atual. Cient 2006; 18(2): 213-220..

Bersu ET, Ramirez-Castro JL. Anatomic analysis of the developmental effects of aneuploidy in man – the 18 trisomy syndrome: Anomalies of the head and neck. Am J Med Genet 1977; 1:173-93.

Binaghi ST, Gudinchet F, Rilliet B. Three-dimensional spiral CT of craniofacial malformations in children. Pediatr Radiol 2000;30:856–60.

Bisdas S, Lenarz M, Lenarz T, Becker H. Inner ear abnormalities in patients with Goldenhar syndrome. Otol Neurotol. 2005 May;26(3):398-404.

Braithwaite F, Watson J: A report on the unusual cleft lips. Br J Plast Surg; 1949;2: 38-49.

Brosco KC; Zorzetto NL; Costa AR. Perfil audiológico de indivíduos portadores da síndrome de Goldenhar. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2004 Oct; 70 (5): 645-49.

Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Wladimiroff JW, Hess J. Aspects of the aetiology of congenital heart disease. Eur Heart J. 1995; 16 (5): 584-7.

Caldas N, Caldas SN, Sih T. Otologia e audiologia em pediatria: Revinter; 1999.

Capellini AS, Silva C, Gonzaga J, Galhardo MT, Cruvinel P,Smythe I. Desempenho cognitivo: lingüístico de escolares de 1ª a 4ª séries do ensino público municipal. Rev psicopedag**.** 2007; 24 (73):30-4 .

Caputte AJ.; Accardo PJ. Language assessment. In: Caputte AJ.; Accardo PJ. Developmental and disabilities in infancy and chilhood. Baltimore: Paul H Brookes Publishing Co., 1991; 165-179.

Carvallo RMM. Fonoaudiologia, Informação para a formação: procedimentos em audiologia: Guanabara Koogan; 2003.

Castaño, J. Bases neurobiológicas Del lenguaje y SUS alteraciones. R. Neurol., 2003 abr; 36 (8): 781-785.

Castori M, Brancati F, Rinaldi R, Adami L, Mingarelli R, Grammatico P, Dallapiccola B. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). Am. J. Med. Genet. 2006; 140A: 1573-1579.

Choong YF, Watts P, Little E, Beck L. Goldenhar and cri-du-chat syndromes: a contiguous gene deletion syndrome? J AAPOS 2003; 7:226-7.

Clarren SK, Salk DJ. Chromosome studies in hemifacial microsomia with radial ray defect. Am J Med Genet 1983; 15:169-70.

Coccaro PJ, Becker MH, Converse JM. Clinical and radiographic variations in hemifacial microsomia. Birth Defects 1975; 2:314–24.

Cohen Jr MM, Rollinck BR, Kaye CI. Oculoauriculoveretbral spectrum: an updated critique. Cleft Palate J. 1989; 26(4):276-86.

Cohen MMR. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. Am. J. Med. Genet. 1993 fev; 45(3): 300-307.

Cohen MS, Samango-Sprouse CA, Stern HJ, Custer DA, Vaught DR, Saal HM, Tifft CJ, Rosenbaum KN. Neurodevelopmental profile of infants and

toddlers with oculo-auriculo-vertebral spectrum and the correlation of prognosis with physical findings. Am J Med Genet. 1995 Dec;60(6):535-40.

Correa EM. Embriologia e Histologia Fonoaudiológica: Editora Guanabara Koogan; 2002.

Costa EA, Ferreira RPI, Mari AR. Da necessidade de se identificar a deficiência auditiva na criança o mais cedo o possível. J Pediatr (Rio J) 1991;67:137-41.

Engiz O, Balci S, Unsal M, Ozer S, Oguz KK, Aktas D. 31 Cases with Oculoauriculovertebral Dysplasia (Goldenhar Syndrome): Clinical, Neuroradiologic, Audiologic and Cytogenetic Findings. Genetic Counseling. 2007; 18(3):277-288.

Ewart-Toland A, Yankowitz J, Winder A, Imagire R, Cox VA, Aylsworth AS, Golabi M. Oculoauriculovertebral Abnormalities in Children of Diabetic Mothers. A J of Med Genet 2000; 90:303–309.

Fan WS, Mulliken JB, Padwa BL. Association between hemifacial microsomia and facial clefting. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:330-4.

Ferreira, LP. Tratado de fonoaudiologia: Roca; 2004.

Garcia CFD, Isaac ML, Oliveira JAA. Emissão otoacústica evocada transitória: instrumento para detecção precoce de alterações auditivas em recém-nascidos a termo e pré-termo. Rev Bras Otorrinolaringol 2002; 68:344-52.

Giacheti CM. Fonoaudiologia e genética. In: Fernandes FDM, Mendes BCA, Navas ALPGP. Tratado de Fonoaudiologia: Rocca; 2010.

Grabb WC. The first and second branchial arch syndrome. Plast Reconstr Surg. 1965; 36(5):485-508.

Gorlin RJ, Kenneth LJ, Jacobsen U, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral dysplasia. J. Pediat 1963; 63: 991-9.

Gorlin RL. Branchial arch and oro-acral disorders. In: Gorlin JJ, Cohen Jr MM, Hennekam RC, editors. Syndromes of the head and neck. London: Oxford University Press; 2001:790–7.

Grix A Jr.. Malformations in infants of diabetic mothers. Am J Med Genet 1982; 13:131–137.

Gustavsson EE, Cheen H.. Goldenhar syndrome, anterior encephalocele and aqueductal stenosis following fetal primi- done exposure. Teratology 1985; 32:13–17.

Guttmacher, A. E.; Jenkins, J.; Uhlmann, W. R. Genomic Medicine: Who will Practice it? A call to open arms. American Journal of Medical genetics 2001; 106: 216-22,.

Hathout EH, Elmendorf E, Bartley J. Hemifacial microsomia and abnormal chromosome 22. Am J Med Genet 1998; 76:71–73.

Heffez L, Doku HC. The Goldenhar syndrome: Diagnosis and early surgical management. Oral Surg. 1984; 58:2-9.

Skarżyński H, Porowski M, Podskarbi-Fayette, R. Treatment of otological features of the oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome). International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2009 Jul; 73 (7): 915-921.

Herrera JN, Huidobro MG, Ovalle LC. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. Rev Med 2005; 133:547-54.

Herman GE, Greenberg F, Ledbetter, DH. 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 Craniofac Genet Dev Biol 1981;1:49–55.

Johansen MN, Garne E. Maternal diabetes and congenital malformations. Ugeskr Laeger 2005; 167:2877-9.

Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. Crit Rev Oral Biol Med 1995; 6:368-422.

Jorde BL, Carey JC, Bamshad MJ, White LR. Genética Médica: Guanabara Koogan S.A; 2004.

Josifova DJ, Patton MA, Marks K.. Oculoauriculovertebral spectrum phenotype caused by an unbalanced t(5;8)(p15.31;p23.1) rearrangement. Clin Dysmorphol 2004; 13: 151–153.

Judge CM, Chasan-Taber L, Gensburg L, Nasca PC, Marshall EG. Physical exposures during pregnancy and congenital cardiovascular malformations. Paediatr Perinat Epidemiol. 2004; 18 (5): 352-60.

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.

Khoury, M. J. Relationship Between Medical genetics and Public Health: Changing the Paradigm of Disease Prevention and Definition of a Genetic Disease. American Journal of Medical Genetics 1997; 70: 289-91.

Kleinsasser O, Schlothane R. Ear malformation in the framework of thalidomide embryopathy (Based on a survey of 70 infants bornduring 1959-1962). Z Laryngol Rhinol Otol 1964;43: 344-67.

Klein SK; Rapin I. Perda intermitente da audição de condução e desenvolvimento da linguagem. In: Bishop D; Mogford K. Desenvolvimento da linguagem em circunstâncias excepcionais. Revinter, 2002; 123-144

Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoicacidembryopathy.N Engl J Med 1985; 313:837– 841.

Lessick M, Vasa R, Jeannette I. Severe manifestations of oculoauriculovertebral spectrum in a cocaine exposed infant. J Med Genet 1991; 28: 803-804.

Lima FT, Araujo CB, Sousa EC, Chiari BM. Alterações fonoaudiológicas presentes em um caso de síndrome de Goldenhar. Rev soc bras fonoaudiol. 2007; 12(2): 141-145. ISSN 1982-0232.

Melnick M, Myrianthopoulos NC, Paul NW. External ear malformations: epidemiology, genetics and natural history. Birth Defects Orig Artic Ser 1979; 15:1-140.

Melnick M. The etiology of external ear malformation and its relation to abnormalities of the middle ear, inner ear and other organ systems. Birth Defects Original Article Series 1980; 16:303-31.

Miehlke A, Partsch CJ. Ear abnormality, facial and abducent nerve paralysis as a syndrome of thalidomide injury. Arch Ohren Nasen Kehlkopfheilkd 1963; 181:54–174.

Mondain M, Blanchet C, Venail F, Vieu A. Classification et traitement des surdités de l'enfant. Oto-rhinolaryngologie (traité) 2005;20: 190C-20C.

Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. Nature Genetics 1996; 1:, 385 – 391.

Neto FXP, Silva DL, Franco KMS, Nascimento LF, Neville T, Vaconcelos VF, et al. Goldenhar Syndrome - A Warning for the Otorhinolaryngologist. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2007;11(2):196-201.

Neu KW, Friedman JM, Howard-Peebles PN. Hemifacial microsomia in cri du chat (5p-) syndrome. J Craniofac Genet Dev Biol 1982; 2:295-8.

Nicolielo, AP, Fernandes GB, Garcia VL, Hage SRV. Desempenho escolar de crianças com Distúrbio Específico de Linguagem: relações com habilidades metafonológicas e memória de curto prazo. Rev. soc. bras. fonoaudiol. 2008; 13 (3):246-50

Nussbaum, RL, McInnes RR, Willard HF Thompson & Thompon Genética Médica: Guanabara Koogan, 2002.

Northern JL, Downs MP. Hearing in children. Baltimore: Williams & Wilkns; 1991.

Poswillo D: The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. Oral Surg;1973.

Pridjian G, Gill WL, Shapira E. Goldenhar sequence and mosaic trisomy 22. Am J Med Genet 1995; 59:411-3.

Rahimov F, Ribeiro LA, Miranda E, Richieri-Costa A, Murray JC. GLI2 mutations: How wide is the phenotype? Am J Med Genet 2006 Dec; 1.140(23):2571-6.

Regenbogen L, Godel V, Goya V, Goodman RM. Further evidence for an autosomal dominant form of oculoauriculovertebral dysplasia. Clin Gen 1982;21:161-167.

Robinson A, Linden MG. Clinical genetic handbook. Boston: Blackwell scientific Publications;1993.

Roeser RJ. Manual de consulta rápida em audiologia: Revinter; 2001.

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. Oculo-auriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristic of 294 patients. Am J Med Genet. 1987;26(2):361-75.

Rosa, RFM, et al Dall'Agnol L, Zen PRG, Pereira VLB, Graziadio C, Paskulin GA. Espectro óculo-aurículo-vertebral e malformações cardíacas. Rev. Assoc. Med. Bras 2010; 56(1): 62-6 .

Rosa RFM, Silva AP,Goetze TB, Bier BA, Almeida ST, Paskulin GA,Zen PRG. Anormalidades auriculares em pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar). Braz. j. otorhinolaryngol. 2011 Aug; 77(4):455-60

Ryan CA, Finer NN, Ives E. Discordance of signs in monozygotic twins concordant for the Goldenhar anomaly. Am J Med Genet 1988; 29:755-61.

Salvado A, Rodriguez K, Guarisco JL. Hemifacial microsomia. J La State Med Soc 2003; 155:136-41.

Saraux H, Grignon JL, Dhermy P. A propos dúne observation familiale de syndrome de Franceschetti-Goldenhar. Bull Sob Ophthalmol Fr 1963; 64:705-7.

Shaw, W. C.; Semb, G.; Nelson, P.; Brattström, V; Molsted, K.; Prahl-Andersen, B. The Eurocleft Project 1996-2000: overview. Journal of Cranio-maxillofacial Surgery 2000; 29: 131-40,

Schirmer CR; Fontoura DR; Nunes MR. Distúrbios da aquisição da linguagem e da aprendizagem. J. Pediatr 2004 abr; 80 (2):S95-103.

Scholtz AW, Fish JH, Kammen-Jolly K. "Goldenhar's syndrome: Congenital hearing deficit of conductive or sensorineural origin? Temporal bone histopathologic study,". Otology and Neurotology 2001; 22 (4): 501–505.

Shprintzen RJ. Palatal and pharyngeal anomalies in craniofacial syndromes. Birth Defects Orig Artic Ser 1982; 18:53-78.

Silva RCL, ALVES FFS; Gonzaga Netto SS, Silva CM. As alterações fonoaudiológicas na síndrome de Goldenhar: relato de caso. Rev. soc. bras. fonoaudiol 2008; 13(3): 290-295. ISSN 1982-0232.

Souza SRB, De-Vitto LPM, Abramides DVM, Santiago G, Richieiri-Costa A. Avaliação dos aspectos neuropsicolingüísticos de um caso de holoprosencefalia com mutação do gene SHH. Rev. soc. bras. fonoaudiol 2007; 12(2): 146-150. ISSN 1982-0232.

Splendore A, Passos-Bueno MR, Jabs EW, Van Maldergem L, Wulfsberg EA. TCOF1 mutations excluded from a role in other first and second branchial arch-related disorders. Am J Med Genet 2002; 111: 324-27.

Stahl-Mauge C, Weiss-Wichert P, Propping P. Familial pericentric inversion of chromosome 1 in a boy with Goldenhar's syndrome. Hum Genet. 1982; 61:78.

Stark RB, Saunders DE: The first branchial syndrome; the oromandibular auricular syndrome. Plast Reconstr Surg 1962; 29: 229-239.

Stein LM. Teste de Desempenho Escolar: Manual para Aplicação e Interpretação: Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda; 1994.

Stoll C, Vivville B, Treisser A, Passer B. A family with dominant oculoauriculovertebral spectrum. Am J Med Genet 1998; 78:345-9.

Strömland K, Miller MT. Thalidomide embryopathy: revisited 27 years later. Acta Ophthalmol 1993; 71:238–245.

Strömland K, Miller M, Sjögreen L, Johansson M, Joelsson B-ME, Billstedt E, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible development risk factors. Am J Med Genet. 2007;143A(12):1317-25.

Townes PL, White MR. Inherited parti al trisomy 8q (22qter). Am J Dis Child 1978; 132:498-501.

Venkateshwara PKN, Arvind R,Pradeep KV. A Case of Monozygotic Twins: The Value of Discordant Monozygotic Twins in Goldenhar Syndrome—OMIM 16421. Case Reports in Pediatrics 2013; 2013:1-3.

Verona LL,Damian NG, Pavarina LP, Ferreira CHF, Melo DG. Síndrome de Goldenhar: relato de um caso com discordância em gêmeas monozigóticas. J Pediatria 2006; 82(1):75-8.

Zeisel SA, Roberts JE. Otitis media in young children with disabilities. Infant. Young Child 2003;16: 106-119.

Wang R, Martinez-Frias ML, Graham JM Jr.. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo- vertebral sequence: a case-based and case-control approach. J Pediatr 2002; 141:611–617.

Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. Demografic and reproductive factors associated with hemifacial microsomia. Cleft Palate Craniofac J 2004; 41: 494-500.

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, Schreus J, Wing JV, Wouters E, Fryns JP. Prenatal diagnosis of facial clefting as part of the oculo-auriculo-vertebral spectrum. Prenat Diagn 2001; 21:62-4.

2. Objetivos

Sabe-se que existem muitos pacientes com suspeita e diagnóstico de doença genética que apresentam alterações fonoaudiológicas. Contudo, são praticamente inexistentes os estudos mensurando essas alterações fonoaudiológicas em pacientes com o espectro óculo-aurículo-vertebral.

Objetivo

Verificar alterações fonoaudiológicas apresentadas pelos pacientes portadores do Espectro-óculo-aurículo-vertebral (síndrome de Goldenhar) e fornecer informações adicionais que possam contribuir para adequação da intervenção fonoaudiológica.

3. Artigo original científico redigido em inglês

Hearing characterization in oculo-auriculo-vertebral spectrum: a prospective study with 10 patients

Thayse Bienert Goetze

Pricila Sleifer

Rafael Fabiano Machado Rosa

Alessandra Pawelec da Silva

Paulo Ricardo Gazzola Zen

Enviado para publicação na Revista “Brazilian Journal of Otorhinolaryngology”

Abstract

Purpose: Oculoauriculovertebral spectrum (OAVS), also known as Goldenhar syndrome, is considered a condition associated to failing of embryogenesis involving the first branchial arches, leading to structural changes arising from it. The aim of this study is to verify the speech pathology presented by patients with OAVS and provide additional information that may contribute to adaptation of speech therapy.

Materials and methods: The sample consisted of 10 individuals diagnosed with OAVS attended in a Clinical Genetics Service. All patients underwent objective assessment of auditory function through tonal and vocal audiometry, was carried out as required EOA-T and BERA.

Results: The patients age ranged from 1 year and 9 months to 27 years and 4 months. At physical examination it was found that 9 had microtia, 8 preauricular tags, 7 low-set ears, 6 pre-auricular pits and 4 ear canal atresia. Pure tone audiometry revealed preserved hearing in 3 patients. We also found that 3 patients had conductive hearing loss ranging from mild to moderate, and 2 patients had sensorineural hearing loss from mild to profound. Three patients had hearing loss in both ears.

Conclusions: Speech-language disorders are common in children with OAVS. Thus, the referral to the audiologist is indicated as soon as possible. Early recognition and detailed understanding of aspects related to the etiology, clinical features and outcome of patients with OAVS are essential for their proper management.

Key words: Oculo-auriculo-vertebral spectrum; Goldenhar Syndrome; Speech, Language; Hearing Sciences; Audiology.

Resumo

Introdução: O Espectro Oculo-auriculo-vertebral (EOAV), também conhecido como síndrome de Goldenhar, é considerada uma condição rara associada à falha na fase da embriogênese envolvendo os primeiros arcos branquiais, levando a mudanças estruturais decorrentes da mesma. O objetivo deste estudo é verificar as alterações fonoaudiológicas apresentada pelos pacientes com EOAV e fornecer informações adicionais que podem contribuir para a adaptação na reabilitação.

Materiais e métodos: A amostra foi composta de 10 indivíduos com diagnóstico de EOAV atendidos em um Serviço de Genética Clínica. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação objetiva da função auditiva através de audiometria tonal e vocal, foi realizado EOA-T e BERA.

Resultados: A idade variou de 1 ano e 9 meses a 27 anos e 4 meses. Ao exame físico, verificou-se que 9 apresentaram microtia, 8 apêndices pré-auriculares, 7 implantação baixa de orelha, 6 fístulas pré-auriculares e 4 atresia do canal auditivo. Na audiometria tonal a audição foi preservada em 3 pacientes. Também observou-se que 3 pacientes apresentaram perda auditiva condutiva variando de grau leve a moderado e 2 pacientes apresentaram perda auditiva neurossensorial de grau leve a profundo. Três pacientes apresentaram perda auditiva em ambas as orelhas.

Conclusão: Alterações fonoaudiológicas são comuns em crianças com EOAV. Assim, o encaminhamento fonoaudiológico é indicado o mais rápido possível. O reconhecimento precoce e compreensão detalhada dos aspectos relacionados com a etiologia, características clínicas e evolução de pacientes com EOAV são essenciais para a sua reabilitação adequada.

Palavras-chave: Espectro óculo-aurículo-vertebral; Síndrome de Goldenhar; Fonoaudiologia; Audiologia.

INTRODUCTION

Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS) is considered a rare condition which has been etiologically associated to different causes, which includes nutritional and environmental factors that can result in a blastogenesis disruption. Other terms used to describe this condition are hemifacial microsomia (OMIM 164210) and Goldenhar syndrome. OAVS usually involves facial asymmetry and mainly affects the right side of the face[1,2]. It has an estimated prevalence of 1 case in 5,600-26,550 live births, affecting more females at a ratio of about 3:2[1,3,4,5].

The features verified in patients with GS is often referred as hemifacial microsomia or the first and second branchial arch syndrome, characterized by a wide spectrum that ranges from mild to severe unilateral cranial, face and neck disorders[1].

Anomalies associated with OAVS have been observed in children of mothers exposed to various teratogenic agents as thalidomide, primidone, retinoic acid, anticoagulants and salicylates, ethyl alcohol, folate antagonists, anticonvulsants, vasoactive drugs and smoking1[1,6,7,8]. Other causal factors include vaginal bleeding in 2nd trimester, which suggests abnormalities in the placenta and are likely to have a vascular nature[8], multiple pregnancies, in which anastomosis of vessels of the placenta can be observed both in monozygotic as in dizygotic twins; hypoxia due to high altitude[9], intrauterine compression secondary to oligohydramnios[1,9] and hypertension[9].

Cytogenetic abnormalities have been described in individuals with the phenotype of OAVS. Several numerical chromosomal abnormalities have been detected and include deletion of the long arm of chromosome 5, trisomy 18 and duplication of the long arm of chromosome 7 [1]. Among the possible molecular causes, it has been suggested the involvement of *goosecoid, TCOF1* and *GLI2* genes [10].

Ear malformations can occur in patients with OAVS and can range from complete aplasia to deformities in the external, middle and inner ear, resulting in hearing loss. In these cases, the ear canal may be completely absent, resulting in deafness (unilateral) in approximately 40% of cases. It is known that exposure to sound stimuli is an essential factor for the child to develop the appropriate language and maturation of the central auditory system. This aspect emphasizes the importance of early detection and intervention of hearing disorders [11].

Currently, it is known that any type of hearing loss can compromise language, learning, cognitive development and social inclusion of children [12]. Thus, a better understanding of the abnormalities associated with OAVS will enable an earlier diagnosis and better planning and treatment approach.

METHODS

The sample consisted of patients with OAVS originated from the Clinical Genetics of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA). Using the registry service, 23 patients were initially identified. Later, an active search was conducted by telephone or letter contact. Of the 23 patients initially selected was possible to contact 10 of them. All patients and their parents agreed to participate in the study. During the first contact, a protocol for the identification and the scheduled time of execution of speech therapy interventions were performed. All patients were re-evaluated to confirm the diagnosis by medical geneticists who make up the team, that used as inclusion criteria. These followed the criteria suggested by Strömland [13]. Thus,

we considered patients with OAVS those with clinical alterations in at least 2 of the following areas: 1) oro-cranio-facial, 2) ocular, 3) auricular and 4) vertebral.

This is an observational, cross-sectional study, and all patients or guardians signed an informed consent form. The study was approved by the Ethics Committee of the institution. All patients had previously performed high-resolution GTG-banding karyotype in peripheral blood; fluorescent in situ hybridization (FISH) for 22q11 and 5p microdeletions; and search for chromosomal instability for Fanconi anemia. All presented normal results.

At the first interview, were asked information about auditory function, patient history, aspects of child development and information about school performance. Abnormalities described in organs or systems, and results of ophthalmological, otorhinolaryngological, cardiological and radiological evaluations were also registered. Anthropometric measurements of the patients, such as weight, height and head circumference, were verified. All patients underwent a speech-language study with the use of standard protocols, to assess auditory function and school performance for literate students (through the Academic Performance Test - APT). Then, based on the obtained clinical data, patients were classified into the scoring system suggested by Tasse [14] for prognostic evaluation of patients with OAVS. This scoring system indicates that for the presence of microtia, preauricular tags, hemifacial microsomia or vertebral anomalies is given two points. Moreover, for each additional change is given one point (hearing deficit, orofacial clefts, eye abnormalities, dermoid, urogenital anomalies, brain disorders, congenital heart defects, developmental delay and speech, short stature, microcephaly and abnormalities of members).

Audiological tests performed consisted of auditory brainstem audiometry or infant audiometry, speech audiometry, tympanometry, acoustic reflexes, and otoacoustic

emissions. All tests were conducted in the Audiology Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The evaluations were performed with the AC40 clinical audiometer and AD229 diagnostic audiometer (Interacoustis®) and TDH39 audiometric earphones (TDH Telephonics®) in sound booths. The pure tone audiometry at frequencies of 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 and 8000 Hz was performed in most patients. Bone conduction frequencies of 500, 1000, 2000, 3000 and 4000 Hz were tested. The descending method was used for stimulus presentation. The analysis of the results was performed by calculating the average of three frequencies: 500, 1000 and 2000 dB. For the classification of hearing loss, we selected the scale of Davis and Silverman [1970].

The speech audiometry was performed by investigating speech recognition threshold (SRT). For this evaluation, we presented to the patient trisyllabic words in audible intensity, 40 dB above tone average of airway. This intensity was reduced to below the threshold. The patient was instructed to repeat the heard words, being considered that the SRT threshold was the intensity where it to play correctly 50% of the words heard.

Also, we carried out the research of speech recognition index (SRI). The SRI was obtained using the presentation of a list of 25 monosyllabic words in intensity audible to the patient, 40 dB above the tone average of airway. This intensity was fixed during the whole test. It was demonstrated to the patient that he should repeat the heard word. If the patient responded 92% to 100%, the assay was considered unchanged; but when he answered values less than 88%, he was submitted to more 25 two-syllable words and it was registered where the percentage of correct reproduction. When the patient was unable to perform the SRT and SRI, it was used the threshold of detection of voice (TDV).

RESULTS

The final sample consisted of 10 subjects, 5 male, with age ranged from 1 year and 9 months to 27 years and four months, with a median of 4.5 years. According to gestational data, maternal diseases were reported in 3 patients and consisted of preeclampsia, syphilis and hypertension. Two mothers referred the use of fluoxetine and illicit drugs (crack). In only one pregnancy was reported twin pregnancy. Only one patient had no information about pregnancy, because the child was adopted. At birth, it was verified that 7 born at term and 5 of these through cesarean section. One newborn was small for gestational age (SGA) and one large for gestational age (LGA). Regarding the neonatal period, 4 remained in intensive care unit, 2 received extracorporeal oxygenation, 4 presented hyperbilirubinemia and 2 used ototoxic antibiotic.

Three patients present a family history of hearing loss in individuals before 50 years of age. Regarding to auditory function, 5 patients complained of hearing loss in the right ear and 3 in both ears. Among these the greatest commitment was on the left. Nine patients present the parent or the own patient report of good hearing.

On physical examination, we verified that 9 patients had microtia, 8 preauricular tags, 7 low-set ears, 6 preauricular pits, 4 ear canal atresia and other malformations as macrostomia and anotia in the left ear. As for neurological development, 3 had neuropsychomotor delay, and 5 language delay. The latter had, at the time of evaluation, changes in speech. Regarding schooling, 5 attend traditional school, 4 studying in a special school. Besides, 5 reported school failure or learning disabilities and, additionally, 6 had difficulty in concentration and attention. Five patients had visual difficulties.

As for auditory function, we found that 2 children had chronic otitis, one in both ears and one on the right ear. None of the patients of our sample used vent pipe. Pure tone audiometry showed that 3 patients had preserved hearing. We also found that 3 patients had conductive hearing loss ranging from mild to moderate, and 2 patients had sensorineural hearing loss from mild to profound. It is noteworthy that, although there no complaining of bilateral hearing loss, other 3 patients had hearing loss in both ears. In addition, 2 patients showed similar hearing thresholds due to excessive difficulty in performing the examination (Table I). At the time of the evaluation, 2 patients were using Assessment Individual Sound Amplification Device (AISAD).

The School Performance Test (TDE) was able to be performed in only 3 children. Two children only met the name and did not complete the test. The child who completed the test had a utilization of 100%, doing everything that was asked, in minimal time and with 100% accuracy. The basic skills of reading, writing and arithmetic were evaluated, and it was also possible to verify that the overall result of the child's school performance was satisfactory, since all abilities were evaluated according to school age.

DISCUSSION

OAVS is often associated with abnormalities of hearing, either structural or functional. Thus, health care professionals, including doctors and audiologists, should be alert to the possibility of the presence of speech disorders in these individuals. As a participating member of the multidisciplinary team, the audiologist must be concerned not only with the speech phenotype, but with the physical and social well being of individuals with genetic syndromes. The audiologist must ensure that children with genetic syndromes have an early diagnosis, enabling their participation in specific

intervention programs, monitoring the school, guidance and genetic counseling for families [15].

OAVS is characterized by a classic triad of ocular, auricular and vertebral abnormalities [1,2]. Unilateral microtia is about six times more frequent than bilateral. Microtia is also more common in men than in women and found predominantly in the right ear [17]. In the present study, our observed that 9 patients had microtia, only one child did not show this change, with patients of both gender equally affected. In addition, several patients presented other ear findings, as pre-auricular tags, low-set ears, preauricular pits and ear canal atresia. All these findings have been described within the spectrum of ear abnormalities described in OAVS.

Rosa et al.[18] conducted a study with the aim of verifying the ear changes of a sample of patients with OAVS. Only patients who underwent computed tomography (CT) of the mastoid and presented normal karyotype were included. Ear abnormalities were observed in all 12 patients and involved middle, internal and especially external ear. Microtia was the most common finding, being described in all patients. Some of these patients are part of this study, although these also underwent an audiological evaluation with speech therapy approach. Bisdas et al.[19] investigated the inner ear malformations in patients with OAVS. All patients underwent hearing tests and high resolution CT of the temporal bone. Among the 14 patients with OAVS, 13 (93%) had abnormalities of the external and middle ear and 5 (36%) of the inner ear, in similarity with the results observed in the present study.

For the possible etiologies of the spectrum in relation to twinning, the study of Venkateshwara[20] reported a case of monozygotic twins discordant. The female presented OAVS, with hemifacial microsomia and dysplasia of the pinna. One of the children was described as premature, but without changes. The other child described by

Venkateshwara[20] had ear abnormalities in the size and shape of the external ear, microtia and preauricular with bilateral cleft lip and palate with micrognathia. Approximately 10-33% of individuals are affected bilaterally, but the right face is more severely affected than the left face, leading to asymmetry [21]. Similar data were observed in our study, where one of the twins was affected and shows abnormalities in the size and shape of the external ear, microtia and preauricular tags, low-set ears, preauricular pits and atresia of meatus.

According to gestational data, 4 patients in our study had any complication during pregnancy, such as preeclampsia, hemorrhage, hypertension and besides the account of the use of legal drugs (fluoxetine) and illicit drugs (crack) during pregnancy. An association of drug use and the OAVS was recorded for the first time by Lessick et al. [22], revealed that the mother used intranasal cocaine during pregnancy, but the use of other illicit drugs was denied.

Engiz et al. [23] performed a retrospective study with 31 patients with diagnosis of OAVS, made by geneticists. The patients were followed up by a multidisciplinary team. This study presented the type of hearing loss, sensorineural or conductive, but is not reported the degree of hearing loss in all patients cited. Also, it was not mentioned what type of hearing screening was performed, what difficult comparisons with the results obtained. The studies reported[2,17,18,19,23] did not detail aspects related to audiology symptoms or investigation.

The language development depends largely on hearing. Thus, a reduction or elimination of this drastically reduces the ability to develop speech and language [17]. Cohen[1] described cognitive changes in the IQ test, in receptive and expressive language, muscle amendment and downgraded tone of miofunctional structures of the face, feeding problems, and hearing loss among patients with OAVS. This study did not

describe the type and degree of loss, neither the used test for diagnosis. In our study, 5 children had language delay, 4 studying in a special school, and 5 complained of repetition or learning disabilities. These observations are consistent with those described by Brosco[24]. Any type of hearing loss can compromise language, learning, cognitive development and social inclusion of children. These aspects reinforce the need for referral OAVS patients to the audiologist as soon as possible.

The effects of unilateral hearing loss are smaller than those caused by bilateral losses; however, they may also cause problems. In the presence of environmental noise, children with unilateral hearing loss may present greater difficulties than normal listeners to understand speech, even when the ear is positioned toward the sound source[24].

Early recognition and detailed understanding of aspects related to the etiology, clinical features and outcome of patients with OAVS are essential for their management. The management, in general, takes place in a multidisciplinary way due to the wide spectrum of findings observed in the syndrome, involving several specialties, such as Pediatrics, Medical Genetics, Otorhinolaryngology, Ophthalmology, Neurology, Psychiatry and Pediatric Plastic Surgery) and Speech Therapy, Physical Therapy, Occupational Therapy, and Psychology. Furthermore, early intervention in aspects related to growth and development is considered a fundamental tool in individuals affected by numerous genetic diseases, including OAVS.

Thus, there is obvious need for further studies to investigate speech pathology associated with OAVS. This will delineate more clearly what changes are associated with this syndrome and may indicate what type of radiological and laboratory investigation are the most appropriate. As a result, this will allow the early identification and intervention of these changes.

REFERENCES

1. Cohen Jr MM, Rollinck BR, Kaye CI. Oculoauriculoveretbral spectrum: an updated critique. Cleft Palate J. 1989. 26:276-286.

2. Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculo- auriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristic of 294 patients. Am J Med Genet. 1987. 26:361-375.

3. Grabb WC. The first and second branchial arch syndrome. Plast Reconstr Surg. 1965. 36:485-508.

4. Melnick M. The etiology of external ear malformation and its relation to abnormalities of the middle ear, inner ear and other organ systems. Birth Defects Original Article Series. 1980. 16:303-331.

5. Poswillo D. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1973. 35:302–328.

6.Kleinsasser O, Schlothane R. Ear malformation in the framework of thalidomide embryopathy (Based on a survey of 70 infants bornduring 1959-1962). Z Laryngol Rhinol Otol. 1964. 43:344-367.

7. Gorlin RL. Branchial arch and oro-acral disorders. In: Gorlin JJ, Cohen Jr MM, Hennekam RC, editors. Syndromes of the head and neck. London: Oxford University Press, 2001. p. 790–7.

8. Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. Demografic and reproductive factors associated with hemifacial microsomia. Cleft Palate Craniofac. 2004. J 41:494-500.

9. Salvado A, Rodriguez K, Guarisco JL. Hemifacial microsomia. J La State Med Soc. 2003. 155:136-141.

10. Rahimov F, Ribeiro LA, de Miranda E, Richieri-Costa A, Murray JC. *GLI2* mutations in four Brazilian patients: How wide is the phenotypic spectrum? Am J Med Genet Part A. 2006. 140A:2571–2576.

11. Vinay C, Reddy RS, Uloopi KS, Madhuri V, Sekhar RC. Craniofacial features in Goldenhar syndrome. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2009. 27:121-124.

12. Mondain M, Blanchet C, Venail F, Vieu A. Classification et traitement des surdités de l'enfant. Otorhinolaryngologie (traité). 2005. 20:190C-20C.

13. Strömland K, Miller M, Sjögreen L, Johansson M, Joelsson BME, Billstedt E, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible development risk factors. Am J Med Genet. 2007. 143A:1317-1325.

14. Tasse C, Bohringer S, Fischer S, Ludecke HJ, 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.

15. Cassab TV, Zanchetta S, Giacheti CM, Zorzetto NL, Richieri-Costa, A. Fluency aspects in the oral narrative of individuals with Fetal Alcohol Spectrum Disorder. Braz J Otorhinolaryngol. 2011. *77*:768-774.

16. Rollnick BR, Kaye CI. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. Am J Med Genet. 1983. 15:233-253.

17. Van Lierde KM, Van Cauwenberge P, Stevens I, Dhooge I. Language, articulation, voice and resonance characteristics in 4 children with Goldenhar syndrome: a pilot study. Folia Phoniatr Logop. 2004. 56:131–143.

18. Rosa RFM, Silva AP, Goetze TB, Bier BA, Almeida ST, Paskulin GA, Zen PRG. Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). Braz J Otorhinolaryngol. 2011. 77:455-460.

19. Bisdas S, Lenarz M, Lenarz T, Becker H. Inner ear abnormalities in patients with Goldenhar syndrome. Otol Neurotol. 2005. 26:398-404.

20. Venkateshwara KNP, Rajha A, Vegi PK. A Case of Monozygotic Twins: The Value of Discordant Monozygotic Twins in Goldenhar Syndrome. Reports in Pediatrics. 2013. Article ID 591350, 3 pages.

21. Wang R, Martinez-Frias M L, Graham J M Jr. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: a case-based and case-control approach. J. Pediat. 2002. 141: 611- 617.

22. Lessick M, Vasa R, Israel J. Severe manifestations of oculoauriculovertebral spectrum in a cocaine exposed infant. J Med Genet. 1991. 28: 803-804.

23. Engiz O, Balci 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: 277-288.

24. Brosco KC, Zorzetto NL, Costa AR. Audiology profile in patients with Goldenhar's syndrome. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004. 70:645-649.

4.1. Tabela 1

Table I. Clinical features observed in patients with Goldenhar Syndrome.

Clinical findings / Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Birth weight (g)	2800 / AGA	4900 / LGA	2950 / AGA	2755 / AGA	3125 / AGA	3350 / AGA	3370 / AGA	2365 / AGA	1580 / SGA	3150 / AGA	8 AGA/1 SGA/1 LGA
Birth height (cm)	not specified	52	50	49	50	45	50	47	not specified	not specified	
Age (year/month)	12y 6m	2y 8m	27y 4m	11y 2m	9y 7m	5y 6m	10 y	9y 1m	1y 9m	6y 7m	
Sex	M	M	F	M	M	F	M	F	F	F	5M/5F
Weight (Kg)	55	10	60	48	40	26	34	36	10	30	
Height (cm)	148	103	148	143	131	109	148	137	78	118	
Head circumference (cm)	58	50	60	55	53	53	53	54	48	48	
Complaint	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	8+/2-
Right ear	+				+	+	+		+		5+
Left ear											
Both ears											
Both ears – worse left		+	+					+			3+
Both ears – worse right											
Parents /guardians feel that they hear well	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	9+/1-
Pregnancy with complications	-	-	-	-	-	-	+ Use fluoxetine and depression	+ Pre-eclampsia and hemorrhage	+ Hypertension and multiple births	+ Mother and father user of alcohol and illicit drugs deceased parents	4+/6-
Gestational age	39	38	41	38	39	38	38	36	35	not specified	
Stay in the NICU	-	-	-		-	+	-	-	+	-	4+/6-
Not											

yes (days)				+ 40 d		+ 20 d			30 d		
Otitis											
Not											
Yes	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	2+/8-
With drain (which ear)	+		+								
chronic (which ear)	+ right ear		+ both ear								
Ventilation tube											
Not											
Yes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10-
Also present on the ear											
Hospitalizations											
Number hospitalizations	5	-	20	3	1	1	1	5	2	4	9+/1-
Reason	Foot surgeries and plastic ear		Appendicitis, aesthetic Plastic, infections	Correction surgeries on foot, spine, eyes, jaw	Hand Fracture	45 days after birth	asthma	Seizures, pneumonia, intestinal infection	bronchiolitis	asthma	

AGA: ....; LGA: .....;

5. Anexos

5.1. Protocolo de avaliação

1. Ficha: _____
2. Nome: _____
3. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino
4. Idade atual (em dias): _____
5. Endereço:

_____

6. Telefone: _____ 7. Data da avaliação:

_____

8. Data de nascimento: _____

9. Queixa:

_____

9.1. ( ) OD ( ) OE ( ) AO ( ) AO – pior à direita ( ) AO – pior à esquerda

9.2. Duração:

_____

10. História

10.1. Pais/responsáveis acham que ouve bem ( ) sim ( ) não ( ) dúvida

10.2. História familiar de perda auditiva antes do 50 anos? ( ) não ( ) sim

Grau de parentesco: _____

10.3. Gravidez com intercorrências ( ) não ( ) sim

Descrever: _____

10.4. Infecções pré-natais ( ) não ( ) Rubéola ( ) Citomegalovírus ( ) Toxoplasmose

( ) Sífilis ( ) Herpes ( ) outra

Descrever: _____

10.5. Nascido a termo? ( ) sim ( ) não (IG: _____)

10.6. Parto ( ) normal ( ) induzido ( ) cesáreo (motivo: _____)

10.7. Condições ao nascimento ( ) AIG ( ) PIG ( ) GIG

Apgar 1° minuto _____ 5° minuto _____ 10° minuto _____

Peso _____ g Altura _____ cm

Hipóxia ( ) Reanimação ( )

10.8. Permanência em UTI neonatal ( ) não ( ) sim (dias _____)

Oxigenação extracorpórea ( ) Ventilação assistida __ dias)

Hiperbilirrubinemia ( ) não ( ) sim

Antibióticos ototóxicos ( ) não ( ) sim

Diuréticos de alça ( ) não ( ) sim

11. Presença de malformação física

( ) apêndice pré-auriculares ( ) alterações craniofaciais

( ) osso temporal ( ) fístulas pré-auriculares

( ) microtia ( ) atresia de conduto

( ) implantação baixa de pavilhão ( ) outra

Qual:

_____

_____

12. Doenças

( ) meningite (tipo: _____)

( ) câncer (tipo: _____)

( ) sarampo ( ) caxumba ( ) outras _____

12.1. Otite ( ) não ( ) sim (freqüência: _____)

( ) com purgação (_____)

( ) crônica (orelha: _____)

Tubo de ventilação ( ) não ( ) sim ( ) ainda presente na orelha _____

12.2. Trauma craniano ( ) não ( ) sim ( ) fratura do osso temporal

( ) rompimento da membrana timpânica

12.3. Hospitalizações (número, motivo):

_____

---

13. Desenvolvimento

Sentou com _____meses; andou com_____ meses Falou (palavras isoladas) com _____ meses; frases de duas palavras _____ meses

Ainda tem trocas na fala ( ) não ( ) sim

Dificuldades escolares ( ) não ( ) sim quais_____

Dificuldades de atenção ( ) não ( ) sim quais_____

Dificuldades visuais ( ) não ( ) sim tipo _____

Escolaridade: _____

Observações:

_____

_____

14. Resultados dos exames

Audiometria infantil (tonal):

OD: _____

OE: _____

Audiometria vocal (logoaudiometria):

OD: _____

OE: _____

Timpanometria:

OD: _____

OE: _____

Pesquisa de reflexos acústicos:

OD: _____

OE: _____

Emissões Otoacústicas:

OD: _____

OE: _____

PEATE - Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico:

OD: _____

OE: _____

Observações:

_____

_____

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 origem da síndrome de Goldenhar ainda não é bem 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 irão falar, caminhar, se vão ou não escutar ou se vão ser altos ou baixos. Assim, este estudo tem como objetivo verificar os achados fonoaudiológicos de pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral, atendidos no Serviço de Genética Clínica da UFCSPA.

Após a realização do consentimento informado, você ou seu filho será submetido a uma avaliação fonoaudiológica, com coleta de informações e a realização de exames fonoaudiológicos. A partir da obtenção destas informações será possível a realização de um diagnóstico fonoaudiológico mais bem detalhado e a oferta de uma intervenção breve aos indivíduos que apresentarem algum tipo de alteração.

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 da UFCSPA

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Aspectos clinicos, citogenéticos e moleculares de uma amostra de pacientes com fenótipo de espectro óculo-auriculo-vertebral (síndrome de Goldenhar): um etudo 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 caracteristicas clinicas e citogenéticas de pacientes com fenótipo clínico de EOAV atendidos peloServiço de Genética Clínica da Universidade Federal Ciencias Médicas de Porto Alegre (UFCSPA)/ Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA).
Avaliar fatores familiares e gestacionais, como exposição a agentes teratogenicos e doenças maternas, que possam estar relacionados a etiologia do EOAV;
Verificar aspectos associados a evolução clinica dos pacientes com EOAV, como aquisição de marcos de desenvolvimento, intercorrências e intervenções médicas, internações hospitalres e possiveis fatores prognósticos;
Descrever as caracteristicas 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 heterogenea e com uma ampla variabilidade fenotipica, sendo que são poucos os estudos avaliando individuos com a sindrome 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 sindrome, 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 individuos afetados por inumeras oenças genéticas, incluino o EOAV. A possibilidade também da coexistência de anomalias graves, que necessitem inclusive de intervenção cirurgica, reforça ainda mais a necessidade da busca por um diagnóstico especifico. Portanto, essa definição permite tanto a identificação e o tratamento de anormalidades asociadas como pode influenciarnoaconselhamento genético a ser ministrao ao individuo e sua familia .

Itens Metodológicos e Eticos	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).

Introdução	Adequada

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Comentário

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Ausente
Tamanho de amostra	Total 25 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Não necessário (pesquisa qualit
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

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	02/2009
Data de término prevista	02/2011
Orçamento	Adequado
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 Clinica da UFSCPA. As análises futuras que envolvam técnicas de citogenética e genética molecluar serão dependentes da obtenção de recursos de agências de fomento.

Referências Bibliográficas	Adequadas

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. Trabalhos apresentados

28° Encontro internacional de Audiologia

Espectro-Óculo-Aurículo-Vertebral: Relato de alterações auditivas em 5 crianças

Priscila Steiler[1], Thayse B.Goetze[2], Rafael F. M. Rosa[2], Paulo R. G. Zen[2].

[1]Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brasil.

[2]Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brasil.

Introdução

O espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) (Síndrome de Goldenhar) é uma anomalia congênita rara, caracterizada por alterações oculares, auriculares e vertebrais, frequentemente associadas a outras malformações congênitas viscerais ou faciais.

É uma doença genética que apresenta uma ampla variabilidade fenotípica e alterações audiológicas. Acredita-se que o EOAV faça parte de um quadro clínico mais complexo de anomalias de primeiro e segundo arcos branquiais e é caracterizada pela presença adicional de dermóide epibulbares.

Objetivo

O objetivo deste trabalho foi descrever características audiológicas que podem ser observadas nos pacientes portadores desse espectro.

Metodologia

Nesta investigação foram incluídos pacientes atendidos pelo Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre /Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre que apresentaram suspeita clínica inicial do diagnóstico de EOAV e que aceitaram participar do estudo, dessa forma realizaram todos os exames na Clínica de Audiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul configurando um estudo multicêntrico. O trabalho foi aprovado pelo CEP das instituições envolvidas.

Resultados

A amostra final foi composta de 5 crianças com idade mínima de 2a6m e máxima de 12a8m. 4 crianças do sexo masculino e 1 do sexo feminino. Quatro crianças referiram queixa na OD, dentre as queixas as mais relevantes e consideradas envolviam o quanto escutavam desta orelha e algum tipo de desconforto como zumbido, som abafado, ou até mesmo ausência.

Dentre os achados da entrevista 4 tiveram relato de intercorrências no período gestacional, 3 nasceram a termo, e todos foram hospitalizados após o nascimento, na entrevista todos pais relatam que a criança ouve bem e uma criança apresentou histórico de otite crônica. Sobre as alterações auriculares, 5 tiveram presença de apêndices pré-auriculares, 5 possuem microtia, 3 apresentaram implantação baixa de pavilhão auditivo, 4 possuem fístulas pré-auriculares, 3 crianças apresentaram atresia de conduto auditivo.

Em relação aos exames auditivos, foram realizados exames como: Audiometria tonal e vocal, Imitanciometria, Emissões Otoacústicas (EOA) e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), conforme a necessidade e a disponibilidade da criança. Na audiometria tonal e vocal, quatro crianças apresentaram perda auditiva condutiva (2 perda auditiva condutiva leve e 2 perda auditiva condutiva moderada), 1 apresentou perda auditiva neurossensorial moderada. Na imitanciometria, todos as crianças apresentaram curvas timpanométricas do tipo A, com reflexos acústicos ausentes na OD na sua maioria e presente na OE.

Através do exame de EOA foram avaliadas 4 crianças, em uma tanto na OD quanto na OE estavam presentes, nos outros 3 casos estavam presentes na OD e ausentes na OD, o PEATE foi possível realizar em 3 casos (OD: 35 dB;OE: 20 dB - OD: 65 dB; OE: 20 dB - OD: 30 dB; OE: 60 dB)

Conclusão

É de suma importância a investigação auditiva desse grupo de pacientes para um melhor delineamento e tratamento desses crianças, visto que apresentando dificuldades auditivas e ocorrendo um diagnóstico auditivo desfavorável o quanto antes as dificuldades de desenvolvimento e escolares podem ser evitadas.

EIA

28° Encontro Internacional de Audiologia

Santa Casa

UFCSPA

XXV Congresso Brasileiro de Genética Médica

Espectro-Óculo-Aurículo-Vertebral: Perfil audiológico de 9 crianças

Thayse Bienert Goetze[1], Rafael F. M. Rosa[1], Alessandra P. da Silva[1], Pricila Sleifer [2], Paulo R. G. Zen[1].

[1]Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brasil.
[2]Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brasil

Introdução

O espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) (Síndrome de Goldenhar) é uma anomalia congênita rara, caracterizada por alterações oculares, auriculares e vertebrais, frequentemente associadas a outras malformações congênitas viscerais ou faciais.

É uma doença genética que apresenta uma ampla variabilidade fenotípica e alterações audiológicas. Acredita-se que o EOAV faça parte de um quadro clínico mais complexo de anomalias de primeiro e segundo arcos branquiais e é caracterizada pela presença adicional de dermóide epibulbares.

Objetivos

O objetivo deste trabalho foi descrever as características audiológicas que podem ser observadas nos pacientes portadores dessa anomalia em uma amostra no Estado do Rio Grande do Sul.

Metodologia

Nesta investigação foram incluídos crianças atendidas pelo Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/Serviço de Genética da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre que apresentaram suspeita clínica inicial do diagnóstico de EOAV e que aceitaram participar do estudo. O trabalho foi aprovado pelo CEP de todas as instituições envolvidas sob parecer nº 851/09, de 14/05/2009, os exames auditivos foram realizados na Clínica de Audiologia do Serviço de Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, configurando um estudo Multicêntrico.

Resultados

A amostra final foi composta por 9 crianças com idades entre 1a9m e 12a6m, cinco crianças do sexo masculino e quatro do sexo feminino. Sete crianças referiram queixa na Orelha Direita, relacionadas a perda auditiva, malformações e problemas crônicos adquiridos pelas infecções recorrentes e duas não possuíam uma queixa específica. Dentre os achados da entrevista quatro tiveram intercorrências no período gestacional, seis nasceram à termo e oito foram hospitalizados após o nascimento. Em relação às alterações auriculares, sete tiveram presença de apêndices pré-auriculares, oito possuem microtia, seis apresentaram implantação baixa de pavilhão auditivo, cinco possuem fístulas pré-auriculares, quatro crianças apresentaram atresia de conduto auditivo. Em relação aos exames auditivos, foram realizados exames como: Audiometria tonal e vocal, Emissões Otoacústicas e Potencial Evocado Auditivo, conforme a necessidade e disponibilidade da criança no dia do exame. Quatro crianças apresentaram audição normal; quatro apresentaram perda auditiva condutiva e uma apresentou perda auditiva neurossensorial.

Conclusões

Este trabalho buscou um melhor delineamento dos aspectos fonoaudiológicos apresentados por este grupo de pacientes auxiliando tanto na realização de um diagnóstico auditivo adequado como de um planejamento de intervenção terapêutica otimizada. A identificação precoce de dificuldades auditivas associada a um diagnóstico auditivo desfavorável, permite a realização de intervenções que podem inclusive evitar dificuldades de desenvolvimento e escolares.

Palavras-chave: Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral, Genética clínica, Fonoaudiologia
Área temática: Dismorfologia

XXV Congresso Brasileiro de Genética Médica

2 nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE ORL-HNS Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery – Nice – França (2013).

2nd Meeting of European Academy of ORL- HNS and CE ORL-HNS
OTORHINOLARYNGOLOGY & HEAD AND NECK SURGERY

E-POSTER CERTIFICATE

THE EUROPEAN ACADEMY OF ORL-HNS CONGRATULATES

Thayse Bienert Goetze

AS THE PRESENTING AUTHOR OF

HEARING CHANGES IN 9 CHILDREN WITH SPECTRUM-OCULO-AURICULO-VERTEBRAL

Thayse Bienert Goetze, Rafael Fabiano Machado Rosa, Pricila Sleifer, Paulo Ricardo Gazzola Zen

FOR THE 2013 EUROPEAN ACADEMY OF ORL-HNS MEETING SCIENTIFIC PROGRAM

PR. JACQUES MAGNAN

IX JORNADA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA DA UFCSPA: CÂNCER, PERSPECTIVAS EM PESQUISA E APLICAÇÕES CLÍNICAS E II JORNADA DO SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DA UFCSPA

ASPECTOS AUDIOLÓGICOS DE 9 CRIANÇAS COM ESPECTRO-ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL

Thayse Bienert Goetze[1], Rafael F. M. Rosa[1], Alessandra P. da Silva[1], Priclla Sieifer [2], Paulo R. G. Zen[1].

[1]Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), RS, Brasil.
[2]Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brasil

Objetivos

O objetivo deste trabalho foi descrever as características audiológicas que podem ser observadas nos pacientes portadores dessa anomalia em uma amostra no Estado do Rio Grande do Sul.

Metodologia

Nesta investigação foram incluídos crianças atendidas pelo Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/Serviço de Genética da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre que apresentaram suspeita clínica inicial do diagnóstico de EOAV e que aceitaram participar do estudo. O trabalho foi aprovado pelo CEP de todas as instituições envolvidas sob parecer nº 651/09, de 14/05/2009, os exames auditivos foram realizados na Clínica de Audiologia do Serviço de Fonoaudiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, configurando um estudo Multicêntrico.

Figura 1. Imagens de pacientes apresentando espectro óculo-aurículo-vertebral (síndrome de Goldenhar).

Palavras-chave: Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral, Genética clínica, Fonoaudiologia

Resultados

A amostra final foi composta por 9 crianças com idades entre 1a8m e 12a8m, cinco crianças do sexo masculino e quatro do sexo feminino. Sete crianças referiram queixa na Orelha Direita, relacionadas a perda auditiva, malformações e problemas crônicos adquiridos pelas infecções recorrentes e duas não possuíam uma queixa específica. Em relação às alterações auriculares, sete tiveram presença de apêndices pré-auriculares, oito possuem microtia, seis apresentaram implantação baixa de pavilhão auditivo, cinco possuem fístulas pré-auriculares, quatro crianças apresentaram atresia de conduto auditivo. Em relação aos exames auditivos, foram realizados exames como: Audiometria tonal e vocal, Emissões Otoacústicas e Potencial Evocado Auditivo, conforme a necessidade e disponibilidade da criança no dia do exame. Quatro crianças apresentaram audição normal, quatro apresentaram perda auditiva condutiva e uma apresentou perda auditiva neurossensorial.

Conclusões

Este trabalho buscou um melhor delineamento dos aspectos fonoaudiológicos apresentados por este grupo de pacientes auxiliando tanto na realização de um diagnóstico auditivo adequado como de um planejamento de intervenção terapêutica otimizada. A identificação precoce de dificuldades auditivas associada a um diagnóstico auditivo desfavorável, permite a realização de intervenções que podem inclusive evitar dificuldades de desenvolvimento e escolares.

Figura 2. Graus de malformações auriculares descritas por Marx, em 1926, variando de normal até microtia de grau III.
Fonte: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51[illegible]/

Santa Casa

UFCSPA

6. Considerações finais

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Aspectos clínicos, citogenéticos e moleculares de uma amostra de pacientes com fenótipo de espectro óculo-aurículo-vertebral: um estudo prospectivo”, aprovado pelo CEP sob parecer n° 851/09, de 14/05/2009. Deste projeto maior foram desenvolvidos diversos outros trabalhos e projetos, incluindo outra dissertação de mestrado.

A parceria com os pesquisadores pertencentes ao Grupo de Pesquisa da Genética Clínica da UFCSPA e Grupo de Pesquisa do Curso de Fonoaudiologia da URFGS teve início em 2012, sendo que um objetivo comum aos dois grupos é o desenvolvimento de pesquisa com visão interdisciplinar, que possibilitará o acesso de muitos indivíduos a atendimentos especializados.

O vinculo entre uma instituição de ensino, a UFCSPA, e outra instituição de ensino é extremamente promissor. O Grupo de Pesquisa em Genética Clínica da UFCSPA propôs a construção desta parceria no sentido de cooperação e troca de experiências, desenvolvimento de estudos e de tecnologia em prol da comunidade.

O aprimoramento do conhecimento fonoaudiológico gera uma melhor compreensão dos mecanismos de audição e comunicação dos pacientes com o Espectro estudado, como também dos fatores prognósticos, o que contribuirá para um melhor atendimento ao paciente.

Pretende-se ampliar a amostra e continuar a pesquisar este grupo de pacientes no doutorado, além disso, eleger outros exames de avaliações objetivas com intuito de atendimento e diagnóstico mais precoce possível.