UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

**AVALIAÇÃO GENÉTICA-CLÍNICA E AUDIOLÓGICA DE
INDIVÍDUOS COM ANOMALIAS DE 1º E 2º ARCOS BRANQUIAIS
ASSOCIADAS À ANOMALIA RADIAL**

SIULAN VENDRAMINI

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de MESTRE em Ciências.

Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

Bauru

2006

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

AVALIAÇÃO GENÉTICA-CLÍNICA E AUDIOLÓGICA DE
INDIVÍDUOS COM ANOMALIAS DE 1º E 2º ARCOS BRANQUIAIS
ASSOCIADAS À ANOMALIA RADIAL

SIULAN VENDRAMINI

Orientadora: Profa. Dra. Maria Leine Guion de Almeida

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de MESTRE em Ciências.

Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

Bauru

2006

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

Rua Silvio Marchione, 3-20
Caixa Postal: 620
17043-900 – Bauru – SP – Brasil
Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Adolpho José Melfi – Reitor da USP
Prof. Dr. José Alberto de Souza Freitas – Superintendente do HRAC – USP

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação.

Siulan Vendramini

Bauru, 02 de fevereiro de 2006.

Vendramini, Siulan

V553a Avaliação genética-clínica e audiológica de indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos branquiais associadas à anomalia radial. Siulan Vendramini. Bauru, 2006.
175p.; il.; 30cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências – Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação Humana) – HRAC – USP

Orientadora: Profa. Dra. Maria Leine Guion de Almeida

Descritores: 1. Espectro oculoauriculovertebral 2. Síndrome de Goldenhar 3. Microsomia hemifacial com defeito radial

SIULAN VENDRAMINI

01 de março de 1974 Bauru – SP	Nascimento
1995 – 1998	Curso de Graduação em Fonoaudiologia da Universidade do Sagrado Coração.
1995 – 1999	Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
1997 – 1999	Estágio voluntário no Setor de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.
1999 – presente data	Bióloga do Setor de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.
2003 – 2006	Curso de Pós-Graduação em Distúrbio da Comunicação Humana, em nível de mestrado, no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.

Dedicatória

*Ao meu amor Alê,
por sua existência,
por estar sempre ao meu lado,
pelo companheirismo, respeito e incentivo, sempre presente, em nossa vida,
meu eterno agradecimento.*

*Ao meu querido pai Milton,
pela minha formação.*

*À minha querida mãe Sandra,
pela minha vida.*

*Aos meus queridos avós Mário e Victória,
pelo apoio e compreensão desde a minha formação acadêmica.*

*Aos meus irmãos Marco, Marcio e Natasha,
pelo carinho.*

Muito obrigada por fazerem parte da minha vida!

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Alberto de Souza Freitas, Superintendente do HRAC-USP.

À Profa. Dra. Inge Elly Kiemle Trindade, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação do HRAC-USP.

À Dra. Maria Irene Bachega, Diretora da Divisão de Assistência Hospitalar do HRAC-USP.

Ao Dr. Luiz Fernando Ribeiro, Diretor Clínico do HRAC-USP.

À minha admirável orientadora, Dra Maria Leine Guion de Almeida, pelo privilégio de tê-la como orientadora.

À Equipe de Genética Clínica, Dra Maria Leine Guion de Almeida, Nancy Mizue Kokitsu Nakata e Roseli Maria Zechi Ceide, por todo auxílio durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa, pela atenção, pelos ensinamentos, pelas valiosas sugestões e colaboração durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Alfredo Tabith Junior, pela disponibilidade, pelas dúvidas esclarecidas e pelas sugestões apresentadas.

À Profa. Dra. Elaine Sbroggio de Oliveira Rodini, por despertar em mim a paixão pela área de Genética.

À Profa. Dra. Liliam Cássia Bórnica Jacob, a quem devo gosto pela audiolgia.

À Profa. Dra. Mariza Ribeiro Feniman, pelos ensinamentos na área da Audiologia e pelas sugestões apresentadas.

Ao Prof. Dr. Orozimbo Alves Costa Filho, pela atenção no CPA.

À Fonoaudióloga Cristianne Chiquito Netto, pela valiosa colaboração.

Às Fonoaudiólogas Cíntia Poloni Meira e Adriana Ribeiro Tavares Anastásio, pelo auxílio no esclarecimento de dúvidas e pela valiosa colaboração.

À Fonoaudióloga Silvia Helena Alvarez Piazzentin Penna pelas sugestões apresentadas.

Ao Dr. Luis Fernando B. B. Antunes, médico ortopedista do HRAC-USP, pela avaliação dos exames radiológicos.

Ao Dr. Helder Fernandes de Aguiar, médico otorrinolaringologista do HRAC, pela avaliação dos pacientes deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Roberto Pereira Lauris, pela colaboração na área de estatística.

À Camila Wenceslau Alvarez, do setor de Comunicação do HRAC-USP, pela imensa colaboração.

As amigas Ligiane Alves Machado de Paula e Liliam D'Aquino Tavano, pelo carinho sempre presente.

À amiga Nancy Mizue Kokitsu Nakata, pelas sugestões apresentadas, pelo carinho e apoio presentes, não só neste trabalho, mas em muitos outros momentos.

À equipe do laboratório de Citogenética do HRAC-USP.

À equipe do CPA, pela colaboração com este trabalho.

À equipe da Central de Agendamento.

À equipe da Unidade de Ensino e Pesquisa do HRAC-USP.

Aos professores, funcionários e colegas do curso de pós-graduação do HRAC-USP.

À Andréia Cristina da Silva do setor de pós-graduação do HRAC-USP, pelo auxílio durante todo este trabalho.

Aos pacientes, que contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos os colegas de outros setores do HRAC-USP que contribuíram, de alguma forma, com este trabalho.

Agradecimento especial

À minha Mestra e orientadora,

Profa. Dra. Maria Leine Guion de Almeida,

pela...

oportunidade de tudo começar,

confiança em mim depositada,

dedicação.

Pelo...

incentivo científico.

Por...

contribuir com meu crescimento profissional e científico,

fazer-me acreditar em mim,

eu chegar até aqui, enfim...

À sra., uma pessoa admirável em sua humildade e sabedoria,

meu eterno...

MUITO OBRIGADA!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xv
LISTA DE FIGURAS	xvii
LISTA DE TABELAS	xviii
RESUMO	xx
SUMMARY	xxii
1. INTRODUÇÃO	
1.1 Considerações gerais	02
1.2 Conceitos e terminologia	
1.2.1 Conceitos e termos definidos pelo Grupo Internacional de Trabalho (GTI)	03
1.2.2 Campos de desenvolvimento	04
1.3 Anatomia e fisiologia da audição	05
1.4 Embriologia	08
1.4.1 Desenvolvimento craniofacial	09
1.4.2 Desenvolvimento de membros superiores	12
1.5 Delineamento sindrômico	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	
2.1 Espectro oculoauriculovertebral	
2.1.1 Microsomia hemifacial, síndrome de Goldenhar, displasia oculoauriculovertebral, displasia facioauriculovertebral, espectro oculoauriculovertebral	20
2.1.2 Classificação	21

2.1.3	Histórico	22
2.1.4	Considerações epidemiológicas	27
2.1.5	Considerações etiológicas	28
2.1.5.1	Etiologia genética	28
2.1.5.2	Fatores genéticos associados a fatores ambientais	31
2.1.5.3	Fatores teratogênicos	31
2.1.6	Mecanismos patogénéticos	34
2.1.7	Manifestações clínicas	36
2.1.7.1	Anomalias craniofaciais	37
2.1.7.2	Outras anomalias	
2.1.7.2.1	Alterações esqueléticas	40
2.1.7.2.2	Anomalias cardiovasculares	41
2.1.7.2.3	Alterações de sistema nervoso central	41
2.1.7.2.4	Anomalias menos freqüentes	42
2.1.7.2.5	Perda auditiva	42
2.1.8	Diagnóstico diferencial	44
2.2	Espectro oculoauriculovertebral associado à anomalia radial	46
2.2.1	Diagnóstico diferencial	50
3.	OBJETIVOS	54
4.	INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODOS	
4.1	Casuística	56
4.2	Procedimentos	56
4.2.1	Avaliação genética clínica	57

4.2.2	Avaliação audiológica	60
4.2.2.1	Audiometria tonal limiar	61
4.2.2.2	Audiometria em campo livre com reforço visual (VRA)	62
4.2.2.3	Logaudiometria	63
4.2.2.4	Imitanciometria	63
4.2.2.5	Emissões Otoacústicas Evocadas por estímulo transiente (EOAE-T)	64
4.2.2.6	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)	64
4.3	Análise dos resultados	66

5. RESULTADOS

5.1	Descrição genética-clínica, audiológica, radiológica e tomográfica dos indivíduos, da presente casuística, com EOAV associado à anomalia radial	68
5.2	Razão sexual dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	111
5.3	Idade dos pais na época da concepção dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	112
5.4	Estudo antropométrico dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	113
5.5	Achados clínicos dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	115

5.6 Comprometimento craniofacial dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	117
5.6.1 Lateralidade	117
5.6.2 Tipos de fissura	118
5.6.3 Tipos de microtia e envolvimento estrutural de orelha média e interna	120
5.6.4 Tipos de anomalias estruturais de orelha média e/ou interna	123
5.6.5 Tipos de perda auditiva	125
5.6.6 Correlação entre o tipo de perda auditiva e os diferentes tipos de microtia	126
5.7 Alterações radiais dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	127
5.8 Correlação entre acometimento craniofacial e alterações radiais dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	128
6. DISCUSSÃO	130
7. CONCLUSÃO	140
8. ACONSELHAMENTO GENÉTICO	143
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145
ANEXOS	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADM – atraso no desenvolvimento motor

CIV – comunicação interventricular

cm - centímetros

CPA – Centro de Pesquisas Audiológicas

CSC – canais semicirculares

daPa – deca Pascal

dB - decibel

dBNA – decibel nível de audição

dBnHL – decibel (Normal Hearing Level) Nível de Audição Normal

dBNPS – decibel nível de pressão sonora

DOAV – displasia oculoauriculovertebral

EOAV – espectro oculoauriculovertebral

EOAT – emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente

g - grama

HRAC – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais

Hz – Hertz

ILO – (Institute of Laringology and Otology of London) – Instituto de Laringologia e Otologia de Londres

IRF – índice percentual de reconhecimento de fala

Kg - Kilograma

KHz – kiloHertz

LD – lado direito

LE – lado esquerdo

LDV – limiar de detectabilidade da voz

MHF – microssomia hemifacial

ms – milissegundos

OD – orelha direita

OE – orelha esquerda

OEX – orelha externa

OI – orelha interna

OM – orelha média

OMIM – online Mendelian Inheritance in Man

P – percentil

PEATE – potencial evocado auditivo de tronco encefálico

RX – raio X

SG – síndrome de Goldenhar

SRT – (speech reception threshold) - limiar de recepção de fala

USP – Universidade de São Paulo

VRA – audiometria com reforço visual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema ilustrativo do embrião. Notar arcos branquiais e placóide ótico	14
Figura 2 - Esquema ilustrando a classificação de Tessier	58
Figura 3A-D – Aspectos clínicos do paciente 1	71
Figura 4A-D – Aspectos clínicos do paciente 2	74
Figura 5A-D – Aspectos clínicos do paciente 3	77
Figura 6A-D – Aspectos clínicos do paciente 4	80
Figura 7A-D – Aspectos clínicos do paciente 5	83
Figura 8A-D – Aspectos clínicos do paciente 6	86
Figura 9A-D – Aspectos clínicos do paciente 7	89
Figura 10A-D – Aspectos clínicos do paciente 8	92
Figura 11A-D – Aspectos clínicos do paciente 9	95
Figura 12A-D – Aspectos clínicos do paciente 10	98
Figura 13A-D – Aspectos clínicos do paciente 11	101
Figura 14A-D – Aspectos clínicos do paciente 12	104
Figura 15A-D – Aspectos clínicos do paciente 13	107
Figura 16A-D – Aspectos clínicos do paciente 14	110

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Resumo dos aspectos embriológicos de estruturas relacionadas ao EOAV	15
TABELA 2. Ação do teratógeno em relação ao período embrionário e fetal	34
TABELA 3. Razão sexual dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	111
TABELA 4. Média da idade dos pais na época da concepção dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	112
TABELA 5. Dados antropométricos dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	114
TABELA 6. Frequência dos achados clínicos dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	116
TABELA 7. Acometimento craniofacial dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	118
TABELA 8. Tipos de fissura presente nos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	119

TABELA 9. Tipos de microtia e envolvimento estrutural de orelha média e/ou interna dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	122
TABELA 10. Tipos de malformações de orelha média dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	124
TABELA 11. Tipos de malformações de orelha interna dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	124
TABELA 12. Tipos de perda auditiva dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	125
TABELA 13. Correlação entre o tipo de perda auditiva e os diferentes tipos de microtia dos indivíduos, da presente casuística, com EOAV associado à anomalia radial	126
TABELA 14. Envolvimento radial dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	127
TABELA 15. Correlação entre acometimento craniofacial e alterações radiais dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial	129

RESUMO

VENDRAMINI, S. *Avaliação genética-clínica e audiológica de indivíduos com anomalias de 1° e 2° arcos branquiais associadas à anomalia radial* [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2006.

Objetivo: Avaliar, sob o ponto de vista genético-clínico e audiológico, uma amostra de indivíduos com EOAV associado à anomalia radial.

Local: Serviço de Genética Clínica, Setor de Fonoaudiologia, Ambulatório de Saúde Pública e Centro de Pesquisas Audiológicas – HRAC – USP.

Participantes: 14 indivíduos com EOAV associado à anomalia radial: 8 do sexo masculino e 6 do sexo feminino.

Intervenções: Avaliação genética-clínica, avaliação radiológica, avaliação otorrinolaringológica e avaliação audiológica.

Resultados: Os principais achados clínicos do EOAV com anomalia radial são malformações de orelha externa, média e interna; assimetria facial; hipoplasia mandibular e defeito radial, o qual é uma anomalia “*sine qua non*” para o diagnóstico clínico. Anomalias de orelha interna e perda auditiva sensorineural representam achados relevantes desta condição. Outros sistemas podem, também, estar acometidos.

Conclusões: O EOAV com anomalia radial representa uma síndrome de padrão de recorrência, de etiologia desconhecida, que cursa com anomalias de arcos branquiais, defeito radial e perda auditiva, principalmente sensorineural. Considerando que alguns casos com EOAV associado à anomalia radial foram

descritos em mães com história de diabetes, atenção especial deve ser dada ao controle da glicemia materna.

Descritores: Espectro oculoauriculovertebral; síndrome de Goldenhar; microssomia hemifacial; defeito radial.

SUMMARY

VENDRAMINI, S. *Clinical genetic and audiological evaluation in patients with first and second branchial arches abnormalities associated with radial defects* [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2006.

Objective: Clinical genetic and audiological aspects evaluation of patients with first and second branchial arches abnormalities associated with radial defects.

Setting: Clinical genetic service, Speech pathology/audiology sector, Specialized Public Health Clinic and Center for Audiological Research – HRAC – USP. **Participants:** 14 Brazilian patients with oculoauriculovertebral spectrum with radial defects: 8 male and 6 female.

Interventions: Clinical genetic, radiological, otorhinolaryngological and audiological evaluation.

Results: The main clinical signs present in these condition include external, middle and inner ear malformations; facial asymmetry, mandible hypoplasia and radial defects, which is a “*sine qua non*” anomaly for clinical diagnosis. Inner ear malformation and sensorineural hearing loss are relevant signs related to this condition. Other systems can be involved.

Conclusions: The oculoauriculovertebral spectrum (OAVS) with radial defects represents a recurrent pattern syndrome, of unknown etiology, that presents branchial arches anomalies, radial defects, and hearing loss, mainly sensorineural type. Considering that some few cases with OAVS and radial

defects were reported in mothers with history of diabetes, special attention can be done to maternal glicemia.

Key words: Oculoauriculovertebral spectrum; Goldenhar syndrome; hemifacial microsomia; radial defects.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

Os 1° e 2° arcos branquiais são primórdios embrionários que contribuem com 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. As malformações de orelha (microtias), sinal clínico mandatório do espectro oculoauriculovertebral (EOAV), podem ocorrer isoladamente (frequência populacional de 0.03%) ou, ainda, como parte de quadros malformativos diversos (Gorlin et al 2001). Das anomalias associadas à malformação de orelha externa, a hipoplasia mandibular, dermóide epibulbar e anomalia de coluna cervical são as mais freqüentes e, este conjunto de sinais tem sido denominado displasia oculoauriculovertebral (DOAV) ou, então, síndrome de Goldenhar (SG). Na literatura pertinente, outros termos tais como: microsomia hemifacial e displasia facioauricularadial têm sido utilizados para quadros que envolvem diferentes combinações destes achados (Gorlin et al 2001). Em uma revisão sobre o assunto, Cohen et al (1989) sugeriram o termo EOAV para representar este amplo espectro de anomalias. A extrema variabilidade de expressão é característica no EOAV e, nem sempre, o envolvimento se limita às estruturas faciais. Anomalias cardíacas, pulmonares, gastrointestinais, geniturinárias, esqueléticas e de sistema nervoso central têm sido observadas

em pacientes com EOAV (Rollnick et al 1987). Defeitos radiais em indivíduos com EOAV, embora raro, têm sido relatado na literatura e, podem representar, do ponto de vista sindromológico, uma condição distinta (OMIM 141400). No presente estudo, abordamos uma amostra de indivíduos com anomalias relacionadas ao primeiro e segundo arcos branquiais que apresentam, ainda, defeitos radiais variáveis. O termo utilizado no presente trabalho foi EOAV.

1.2 Conceitos e terminologia

1.2.1 Conceitos e termos definidos pelo Grupo Internacional de Trabalho (GTI)

De acordo com o Grupo Internacional de Trabalho (GTI), alguns termos são assim definidos:

- **agenesia:** ausência de uma parte do corpo devido a um primórdio ausente.
- **aplasia:** ausência de uma parte do corpo devido ao não desenvolvimento do primórdio.
- **displasia:** anormalidade da organização das células ao formarem tecidos e seus resultados morfológicos. Representa um defeito na diferenciação dos tecidos.
- **malformação:** defeito morfológico de um órgão, ou parte de um órgão ou região mais ampla do corpo, resultante de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal; ocorre durante a

organogênese (embriogênese, morfogênese) e, refere-se a um defeito do campo de desenvolvimento.

- **disrupção:** defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou região maior do corpo, resultante do desarranjo de um processo de desenvolvimento originalmente normal, ou de uma interferência sobre ele. Ocorre durante a organogênese e, refere-se a um defeito no campo de desenvolvimento.
- **associação:** ocorrência não-causal, em um ou mais indivíduos, de múltiplas anomalias não reconhecidas como um defeito de campo, uma seqüência ou uma síndrome.
- **seqüência:** padrão de múltiplas anomalias derivadas de uma única anomalia. Um defeito primário ou uma disrupção ou um fator mecânico pode originar uma cascata de alterações secundárias na morfogênese subsequente.
- **síndrome:** padrão de múltiplas anomalias patogeneticamente relacionadas que não representa uma seqüência ou uma associação.

1.2.2 Campos de desenvolvimento

A teoria de que campos de desenvolvimento representam unidades do embrião nas quais o desenvolvimento de estruturas complexas é determinado e controlado de uma maneira espacialmente coordenada, temporalmente sincrônica e hierarquicamente epimórfica foi desenvolvida por Opitz (1979,

1982). Alguns conceitos sobre campos de desenvolvimento, estabelecidos por este autor, seguem abaixo.

- **campo de desenvolvimento:** região do embrião na qual os processos de desenvolvimento das estruturas complexas próprias desta parte são controlados e coordenados.

- **campo de desenvolvimento primário:** refere-se ao estágio inicial de pluripotencialidade dos blastômeros.

- **campo de desenvolvimento secundário (ou epimórfico):** determina a direção do desenvolvimento nas sub-regiões específicas do embrião. Os processos que ocorrem em cada campo de desenvolvimento são ordenados no espaço, sincronizados no tempo e hierarquizados epimórficamente.

- **campo de desenvolvimento monotópico:** refere-se a componentes contíguos de um campo.

- **campo de desenvolvimento politópico:** refere-se a componentes distanciados de um campo.

1.3 Anatomia da orelha e fisiologia da audição

De acordo com Caldas et al (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

encontra-se 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 transmitem 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 et al 1999, Correa 2002).

1.4 Embriologia

Os 1° e 2° arcos branquiais iniciam seu desenvolvimento no início da 4ª semana de gestação quando as células da crista neural migram para a futura região da cabeça e pescoço. O 1° arco branquial (ou mandibular) participa do desenvolvimento da face originando os processos maxilares e mandibulares. Este arco é constituído por um arco aórtico (artéria); pela cartilagem de Meckel, a qual originará estruturas da orelha média (martelo, bigorna, ligamento anterior do martelo e ligamento esfenomandibular); pelos músculos da mastigação (temporal, masseter e pterigoideos lateral e medial), músculos tensores do tímpano e do palato e, pelo nervo trigêmeo (V par craniano). O 2° arco branquial (ou hióideo) origina parte do osso hióide. Este arco é constituído por um arco aórtico (artéria); pela cartilagem de Reichert, a qual irá se ossificar para formar o estribo e o processo estilóide do osso temporal; pelos músculos da expressão facial (bucinador, auricular, frontal, cuticular, orbicular dos lábios e orbicular das pálpebras) e, pelo nervo facial (VII par craniano). Os arcos branquiais são irrigados pelas artérias do saco aórtico, denominadas arcos aórticos que, posteriormente, caem na aorta dorsal. Os vasos do 1° e 2° pares de arcos aórticos desaparecem, mas suas estruturas remanescentes formam, respectivamente, as artérias maxilares e o tronco das artérias hióideas.

1.4.1 Desenvolvimento craniofacial

De acordo com Moore e Persaud (1994, 1998), numerosos eventos morfogênicos, a partir do disco embrionário, resultam no desenvolvimento do embrião. Estes eventos são caracterizados pela formação da linha primitiva, da notocorda e de três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma). O estabelecimento destas camadas ocorre durante a 3ª semana de gestação, através da formação da linha primitiva. Este processo é denominado gastrulação. A extremidade cefálica da linha primitiva se prolifera para formar o nó primitivo e, ao mesmo tempo desenvolve-se dentro da linha primitiva um estreito sulco primitivo denominado fosseta primitiva. Tanto a fosseta primitiva quanto o sulco primitivo resultam da invaginação de células epiblasticas. Após a formação da linha primitiva, células se destacam da superfície e forma uma rede frouxa de tecido conjuntivo embrionário denominado mesênquima. Algumas células mesenquimais migram, a partir do nó primitivo, em direção cefálica para formar o processo notocordal. Estruturas remanescentes deste processo formam a placa notocorda que se dobra para formar a notocorda e, esta induz a formação da placa neural (primórdio do sistema nervoso central). Uma invaginação ao longo do eixo central desta placa forma o sulco neural. De cada lado deste sulco encontram-se as pregas neurais que se aproximam e se fundem formando, no final da terceira semana de desenvolvimento, o tubo neural. Células neuroectodérmicas localizadas na crista de cada prega neural (células da crista neural) perdem sua afinidade e ligação com as células vizinhas e migram dando origem a várias estruturas. A

migração das células da crista neural para a região da cabeça e pescoço, durante a 4^a semana de gestação, dá início ao desenvolvimento facial. Estas células se proliferam originando cinco proeminências faciais ao redor do estomódeo: processo frontonasal, processos maxilares e processos mandibulares. A porção ventrolateral do encéfalo anterior, circundada pelo processo frontonasal, originará as vesículas ópticas que formará os olhos. A porção frontal deste processo forma a testa e, o espessamento da porção ventrolateral formará os placódios nasais, os quais originarão os processos nasais medial e lateral. Durante a 7^a semana de gestação, as proeminências nasais medias fundem-se entre si, e também com as proeminências maxilares e com as nasais laterais. A fusão entre as proeminências nasais mediais e as proeminências maxilares resulta na continuidade do maxilar com o lábio superior, e na separação entre as fossetas nasais e o estomódeo. A fusão das proeminências nasais mediais forma o segmento intermaxilar, o qual originará o filtro do lábio, a pré-maxila e o palato primário. Os processos maxilares formam as porções laterais do lábio superior, a maxila, o osso zigomático, a parte escamosa do osso temporal e o palato secundário. Os processos mandibulares formam a mandíbula, o lábio inferior e a porção inferior da face. Os processos mandibulares são os primeiros a se fundirem e, a fusão destes com os processos maxilares formarão a comissura bucal. Falha na fusão dos processos mandibulares e maxilares resulta em macrostomia. A origem embrionária da orelha é complexa; seu desenvolvimento se inicia na 4^a semana de desenvolvimento intra-uterino e se completa na 36^a semana de gestação. A primeira parte anatômica da orelha a se formar é a orelha interna, a qual se

originará do placóide ótico que, por sua vez, se formará a partir do espessamento do ectoderma durante a 4ª semana de gestação; a invaginação do placóide ótico formará a fosseta ótica a qual irá se fundir para formar a vesícula ótica (otocisto), primórdio do labirinto membranoso. A vesícula ótica se divide em: porção utricular, a qual originará o utrículo, ductos semicirculares e endolinfáticos e, porção sacular que formará o sáculo e ducto coclear. Os ductos semicirculares formarão os canais semicirculares do labirinto ósseo e o ducto coclear se enrola para formar a cóclea membranosa. O órgão de Corti se diferencia das células da parede do ducto coclear.

Durante a 7ª semana de gestação, a cartilagem de Meckel, derivada do 1º arco branquial, ossifica-se para formar dois dos ossículos da orelha média, o martelo e a bigorna, enquanto que a ossificação da cartilagem de Reichert, derivada do 2º arco branquial, se ossifica para originar o estribo. A cavidade timpânica, origina-se do recesso tubotimpânico, que por sua vez origina-se da expansão da 1ª bolsa branquial. A porção distal do recesso tubotimpânico irá contribuir com a formação da membrana timpânica. A ligação entre o recesso tubotimpânico e a faringe formará a tuba auditiva.

Durante a 6ª semana de desenvolvimento surgem, ao redor do 1º sulco branquial, seis saliências auriculares (originadas do mesoderma do 1º e 2º arcos branquiais) que formarão a aurícula. Alterações envolvendo estas saliências podem resultar em apêndices pré-auriculares (desenvolvimento de saliências auriculares acessórias), anotias (resultante da não formação das saliências auriculares) e microtias (supressão do desenvolvimento das saliências auriculares). As estruturas da aurícula derivadas do 1º arco branquial

são supridas pelo ramo mandibular do nervo trigêmio (V par craniano), enquanto que as estruturas derivadas do 2º arco branquial são supridas pelos ramos cutâneos do plexo cervical.

1.4.2 Desenvolvimento de membros superiores

O sistema esquelético se divide em esqueleto axial (crânio, coluna vertebral, costelas e esterno) e esqueleto apendicular (cintura peitoral e pélvica e ossos dos membros), os quais se desenvolvem do mesoderma e das células da crista neural.

Os membros superiores se diferenciam entre a 4ª e 8ª semana de desenvolvimento. No início da 4ª semana surgem os brotos dos membros superiores; a partir 5ª semana desenvolvem-se as placas das mãos e os raios digitais; na 6ª semana os raios digitais tornam-se visíveis e as chanfraduras entre estes, indicando os futuros dígitos, surgem a partir da 7ª semana. Cada broto consiste de uma massa de mesênquima recoberto por ectoderma. A crista apical, espessamento do ectoderma que ocorre na extremidade de cada broto, promove o crescimento e desenvolvimento dos membros através da proliferação das células mesenquimais do broto. Os músculos e o modelo cartilaginoso dos ossos se formam através da diferenciação das células mesenquimais proximais à crista ectodérmica apical. As extremidades distais dos brotos vão compor as placas das mãos e, a condensação mesenquimal nesta, delinea o padrão dos dígitos. Em cada ponta digital há uma porção de crista ectodérmica apical que induzirá o desenvolvimento dos primórdios dos

ossos das mãos. O tecido mesenquimal entre os raios digitais vão se romper e, ao final da 8ª semana os dedos estão separados. Interrupção neste processo resulta em graus variáveis de sindactilia. Distúrbio da diferenciação ou do crescimento dos membros durante a 5ª semana de desenvolvimento resulta em hipoplasia ou agenesia dos membros. A não formação do primórdio mesenquimal do rádio, durante a 5ª semana de desenvolvimento, acarreta em hipoplasia ou agenesia do rádio, neste caso, a mão pode apresentar-se desviada radialmente e a ulna curvada (Moore e Persaud 1994, 1998).

Figura 1 – Esquema ilustrativo do embrião. Notar arcos branquiais e placóide ótico.

FONTE: Moore e Persaud 1998.

I – 1º arco branquial

II – 2º arco branquial

III – 3º arco branquial

IV – 4º arco branquial

TABELA 1 – Resumo dos aspectos embriológicos de estruturas relacionadas ao EOAV

Idade gestacional (semanas)	Período embrionário					
	3	4	5	6	7	8
Desenvolvimento facial		processo frontonasal; processos maxilares; processos mandibulares	estomódeo; fosseta nasal	lábio superior formado; palato primário		
Orelha externa		primórdio da cavidade timpânica;		saliências auriculares (6); MAE	aurícula se diferencia	aurícula com sua forma definitiva
Orelha média					cartilagens dos 1o. e 2o. arcos branquiais; ossículos	
Orelha interna	placódios óticos	fosseta ótica; labirinto membranoso; ducto e saco endolinfático	ducto coclear		3 divertículos na porção utricular; órgão de Corti	ductos semicirculares
Olhos		placódios ópticos visíveis				
1o e 2o arcos branquiais		4 pares de arcos branquiais visíveis	crescimento intenso do 2o. arco formando o seio cervical		desaparecimento da 2a. à 4a. fendas branquiais; contorno liso do pescoço	
Membros superiores		broto dos MMSS	placa das mãos; primórdio mesenquimal do rádio	raios digitais	chanfraduras entre os raios digitais	dígitos distintos
Coluna vertebral	somitos	esclerótomos envolvem tubo neural e a notocorda				
Sistema cardiovascular		saliência cardíaca; arcos aórticos	arcos aórticos			
Sistema genito-urinário					membrana anal	membrana anal perfurada

Fonte: Moore e Persaud 1994; Correa 2002

1.5 Delineamento sindrômico

Dentre as diversas malformações craniofaciais, as decorrentes de alterações no desenvolvimento do 1º e 2º arcos branquiais podem ocorrer isoladas ou como parte de diversos quadros sindrômicos. Segundo Fan et al (2005), a microssomia hemifacial (MHF), condição malformativa envolvendo 1º e 2º arcos branquiais, é, das malformações craniofaciais, a segunda mais freqüente. Outras condições clínicas envolvendo estas estruturas têm sido descritas e, a expressividade fenotípica variável, heterogeneidade etiológica e patogênica observada têm dificultado o diagnóstico. Algumas destas condições encontram-se, atualmente, delineadas, caracterizando síndromes conhecidas, porém, há outros quadros que, até o momento, não estão estabelecidos.

De acordo com Cohen (1997), o processo de delineamento sindrômico ocorre quando o espectro fenotípico, a história natural e o padrão de herança ou o risco de recorrência de uma síndrome de gênese desconhecida tornam-se conhecidos. Este processo pode ser esquematizado da seguinte forma:

1. Síndromes de etiologia desconhecida
 - 1.1 Síndrome de padrão único (provisório)
 - 1.2 Síndromes de padrão de recorrência
2. Síndromes de etiologia conhecida
 - 2.1 Síndromes de genealogia

2.2 Síndromes cromossômicas

2.3 Síndromes de defeitos bioquímicos

2.4 Síndromes de etiologia ambiental determinada

As síndromes de padrão único (provisório) constituem um padrão anormal observado em um indivíduo, porém, não é reconhecida como uma síndrome clássica pelos clínicos. Síndromes de padrão de recorrência podem ser definidas como um grupo de anomalias similares observadas em dois ou mais indivíduos não relacionados, sugerindo a mesma patogênese para ambos os casos; nesta fase de delineamento, a etiologia ainda é desconhecida.

As síndromes de etiologia conhecida podem ser definidas como diversas anomalias etiologicamente relacionadas com base em: ocorrência na mesma família ou mesmo modelo de herança em famílias diferentes (síndromes de genealogia); presença de anomalia cromossômica (síndromes cromossômicas); defeito específico em uma enzima ou proteína estrutural (síndrome de defeito bioquímico); fator ambiental conhecido (síndromes de etiologia ambiental).

O termo síndrome de genealogia refere-se a etiologia conhecida com base na evidência genealógica; embora a condição represente um quadro monogênico, o defeito básico permanece desconhecido. Exemplos deste grupo incluem, síndromes com padrão de herança autossômico dominante, síndromes com padrão de herança autossômico recessivo e síndromes com padrão de herança ligado ao X. As síndromes cromossômicas são aquelas determinadas através de estudo citogenético. As síndromes de defeitos

bioquímicos incluem defeitos enzimáticos específicos, observados em síndromes com herança autossômica recessiva (ex: síndrome Hurler, síndrome Lesch-Nyhan) e defeitos específicos em proteínas estruturais, presentes em algumas condições com herança autossômica dominante (ex: síndrome de Marfan). As síndromes de etiologia ambiental são definidas pela presença de um fator ambiental ou teratógenos como, por exemplo, ácido retinóico, hidantoína, anticoagulante cumarina, trimetadiona, ácido valpróico, dentre outros.

Considerando este processo de delineamento, propusemo-nos a estudar um grupo de indivíduos com um padrão de anomalias dentro do EOAV.

Revisão de literatura

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESPECTRO OCULOAURICULOVERTEBRAL

2.1.1 Microsomia hemifacial, síndrome de Goldenhar, displasia oculoauriculovertebral, displasia facioauriculovertebral, espectro oculoauriculovertebral

Embora o termo síndrome de Goldenhar seja amplamente utilizado na literatura, não há, na verdade, acordo quanto à terminologia e critério mínimo diagnóstico para designar as diferentes condições que envolvem alterações auriculares, mandibulares, oculares e vertebrais. Os termos mais freqüentemente utilizados, para quadros que envolvem diferentes combinações destes achados, são: displasia oculoauriculovertebral (DOAV), síndrome de Goldenhar (SG) e microsomia hemifacial (MHF) (Rollnick et al 1987).

Gorlin et al (1963) foi o primeiro a sugerir o termo DOAV para descrever indivíduos com este padrão de anomalias. Em 1964, Gorlin e Pindborg consideraram MHF, SG, e DOAV como situações distintas. Cohen et al (1989) comentaram que a MHF era caracterizada pela combinação de anomalias auriculares e mandibulares enquanto que, a SG, além destes achados clínicos, apresentava dermóide epibulbar e anomalias vertebrais. A sobreposição clínica entre MHF e SG levou alguns autores a sugerirem que ambas as condições representavam um espectro contínuo (Gorlin et al 1976), enquanto que, para outros, tratava-se de síndromes distintas (Poswillo 1987).

Segundo Opitz (1987), o conjunto de anomalias auriculares, mandibulares, oculares e vertebrais é resultante de um defeito de campo de desenvolvimento de causa heterogênea. De acordo com este mesmo autor, tanto o termo displasia quanto o termo síndrome são inadequados para designar esta condição. Cohen et al (1989), em uma revisão e análise crítica sobre MHF, SG e DOAV, incluindo aspectos nosológicos, epidemiológicos, etiológicos e patogenéticos, comentaram que a expansão do espectro fenotípico da DOAV, observada no decorrer do tempo, não contribuiu para o esclarecimento destes tópicos e que os muitos termos utilizados para representar este complexo malformativo, enfatiza o problema nosológico da condição e mostra o amplo espectro de anomalias descrito por vários autores. O termo EOAV foi sugerido por estes autores para representar as diferentes combinações de anomalias mandibulares, auriculares, oculares e vertebrais.

2.1.2. Classificação

Um sistema de classificação efetivo, para determinada condição, é aquele que, além de ser aceito universalmente, permite uma adequada comunicação entre pesquisadores e clínicos. A classificação deve, ainda, auxiliar no diagnóstico e no plano de tratamento. Em relação ao EOAV, os sistemas iniciais de classificação focaram uma única anomalia dentro do espectro. Para a maioria dos autores, a mandíbula e/ou orelha deveriam representar sinais mandatórios para estas classificações. Seguiram-se outras classificações que incluíram combinações de algumas anomalias do EOAV

(Pruzansky 1969, Converse et al 1973, Lauritzen et al 1985, David et al 1987). Em 1991, Vento et al propuseram um sistema nosológico, denominado OMENS, que incluiu outras anomalias esqueléticas e de tecidos moles pertencentes ao espectro craniofacial da MHF. Cada letra do acrônimo OMENS indica umas das cinco anomalias craniofaciais maiores de MHF (*Orbit* - órbita, *Mandible* - mandíbula, *Ear* - orelha, *cranial Nerves* – nervos cranianos *and Soft tissues* – tecidos moles). Neste sistema, cada defeito anatômico é graduado de zero (normal) a três (mais grave). Esta classificação permite a documentação da frequência e gravidade das anomalias e correlação de análise estatística. Considerando a associação de outros defeitos na MHF, Horgan et al (1995) revisaram 121 indivíduos com MHF e outras alterações e observaram associação estatisticamente significativa entre OMENS e anomalias extracraniofaciais. Os autores propuseram, então, a expansão deste sistema para OMENS-Plus para designar a presença de anomalias extracraniofaciais associadas. Refinamento deste sistema em relação ao envolvimento dos componentes da órbita e mandíbula foi realizado por Poon et al (2003).

2.1.3. Histórico

Os registros mais antigos de malformações envolvendo 1º e 2º arcos branquiais datam de 2000 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 mandíbulo-facial e o complexo malformativo dermóide epibulbar-apêndices auriculares. Este padrão de anomalias foi denominado 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 et al 1987, Kaye et al 1989, Cohen et al 1989, Kaye et al 1992, van den Ende et al 1993, Wan et al 2003, Fan et al 2005).

Rollnick e Kaye (1983) estudaram 97 indivíduos com fenótipo OAV, incluindo indivíduos que apresentavam microtia isolada. Neste estudo, malformações leves como, apêndices ou fístulas pré-auriculares, foram considerados, uma vez que, são relativamente raros na população em geral e comum nos indivíduos com o EOAV. Dos 97 casos avaliados, 44 tinham história familiar de um ou mais parentes afetados e, na maioria destes, anomalia auricular isolada foi o sinal clínico mais freqüentemente observado. Os autores hipotetizaram que o fenótipo OAV pode representar o extremo de um espectro contínuo, causado pela segregação de um único gene. Dando continuidade a este estudo, Kaye et al (1992), avaliaram 74 famílias de indivíduos com anomalias dentro do EOAV (116 pais e 195 descendentes, incluindo os probandos) e realizaram análise de segregação, a fim de determinar se a freqüência das anomalias observadas nos parentes de 1° grau

era mais alta do que na população geral. Os resultados sugeriram modelo de herança autossômico dominante.

Rollnick et al (1987) descreveram as características fenotípicas de 294 indivíduos com a DOAV e suas variantes e, dividiram a amostra em cinco subgrupos: grupo 1: microtia isolada (92 casos); grupo 2: microtia e hipoplasia mandibular (143 casos); grupo 3: microtia, hipoplasia mandibular e anomalia de coluna cervical (46 casos); grupo 4: microtia, hipoplasia mandibular e dermóide epibulbar (4 casos); grupo 5: microtia, hipoplasia mandibular, anomalia de coluna cervical e dermóide epibulbar (9 casos). Dos 294 casos, presença de uma anomalia associada foi observada em 51 casos e, a de duas ou mais, em 89. Os resultados mostraram que: assimetria mandibular é comum e pode ocorrer em indivíduos com microtia unilateral ou bilateral; acometimento bilateral é freqüente em indivíduos com microtia; anomalias associadas ocorrem em todos subgrupos; anomalias de coluna cervical tem possibilidade maior de estarem associadas a outras anomalias; indivíduos do grupo 5 têm maior risco para outras anomalias. Análise estatística, no grupo de indivíduos estudado por Rollnick e Kaye (1983) e Rollnick et al (1987), foi realizada por Kaye et al (1989), com a finalidade de identificar subgrupos de indivíduos representando quadros conhecidos ou novas associações. Associação positiva foi encontrada para: microtia unilateral e hipoplasia mandibular; microtia, hipoplasia mandibular e anomalia de coluna cervical; dermóide epibulbar e apêndices pré-auriculares; dermóide epibulbar e fissura facial lateral; microtia, anomalia de coluna cervical e dermóide epibulbar. Associação negativa foi encontrada para hipoplasia mandibular e microtia. Os autores comentaram que

as demais combinações, as quais não demonstraram associação estatisticamente positiva, representam exemplos da variabilidade de expressão da condição e, o fato de microtia bilateral não apresentar associação estatisticamente positiva com hipoplasia mandibular sugere que esta combinação represente um subgrupo distinto.

Revisão e análise crítica sobre o EOAV foi realizada por Cohen et al (1989) e, os tópicos discutidos incluíram aspectos nosológicos, epidemiológicos, etiológicos e patogénéticos. As manifestações clínicas documentadas foram: achados craniofaciais, características do sistema nervoso central, defeitos cardíacos e outras anomalias. Os autores comentaram, ainda, sobre condições que apresentam manifestações clínicas sobrepostas ao EOAV.

van den Ende et al (1993) estudaram, fenotipicamente, 77 indivíduos com anomalias dentro do EOAV e 4 subgrupos foram estabelecidos (SG; MHF; DOAV e apêndice pré-auricular isolado) com a finalidade de comparar a frequência das anomalias associadas. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para SG, MHF e DOAV. Os autores sugeriram que estas são variantes da mesma condição e que, apêndices pré-auriculares podem representar uma expressão leve desta condição.

Estudo retrospectivo, envolvendo 70 indivíduos com MHF, foi realizado por Wan et al (2003) com a finalidade de identificar correlação entre achados clínicos, anatomia de osso temporal e achados audiológicos. Os autores encontraram correlação significativa com achados tomográficos de osso temporal e achados dismorfológicos. O tipo e grau de perda auditiva não

tiveram correlação com o grau de dismorfologia e com a gravidade do achados temporais.

Recentemente, Fan et al (2005) estudaram, retrospectivamente, 198 indivíduos com MHF com o propósito de documentar a prevalência de fissura facial nesta condição e a correlação entre elas. Fissura de lábio e palato ipsilateral, presente em 10% dos indivíduos com MHF, levaram os autores a sugerirem que quando a fissura é parte do quadro desta condição, sua etiopatogênese é a mesma que a da MHF. Fissura facial rara (Tessier 4 e Tessier 0), achado incomum no EOAV, foi observada em 2 dos indivíduos avaliados.

A dificuldade de se estabelecer o diagnóstico em indivíduos com o EOAV e sobreposição com outras condições tem sido discutida por alguns autores. van Meter e Weaver (1996) descreveram 2 indivíduos com achados de EOAV e associação CHARGE e comentaram que o mecanismo patogênético seria o mesmo para ambas as condições. Achados clínicos da síndrome de Townes-Brocks e do EOAV, dificultando o diagnóstico, foram referidos por vários autores. Pela similaridade, uma relação biológica entre estas condições, talvez relacionada a genes contíguos, poderia ser considerada (Gabrielli et al 1993, Johnson et al 1996).

Possíveis síndromes novas que cursam com anomalias do EOAV têm sido descritas na literatura. Brady et al (2002) descreveram uma combinação de MHF, atresia de meato, surdez, acro-osteólise e anomalias mullerianas em vários indivíduos de uma família. A consangüinidade e a distribuição dos afetados na família sugeriram modelo de herança autossômico recessivo para

esta condição. Em 2004, Öner et al relataram uma criança, filha de casal consanguíneo, com EOAV associado à agenesia diafragmática e aplasia radial. Os autores sugeriram a possibilidade de tratar-se de uma síndrome nova ou, então, uma variante da MHF. Beck et al (2005) descreveram duas famílias (família 1 com afetados em 3 gerações; família 2 com afetados em 2 gerações) com sinais clínicos do EOAV e coloboma de íris e/ou retina. Expressividade variável intra e interfamiliar foi observada. Os autores sugeriram que esta combinação de achados poderia representar uma nova síndrome dentro do EOAV, ou então, uma expansão deste. Recentemente, outra possível nova síndrome dentro do EOAV foi sugerida por Derbent et al (2005) ao descreverem um menino, filho de casal consanguíneo, que, além das manifestações do EOAV, apresentava cardiopatia complexa. O fato de existirem relatos prévios com este padrão de anomalias, apenas em meninos, levou os autores a considerarem a possibilidade de herança ligada ao X.

2.1.4 Considerações epidemiológicas

A microtia, sinal clínico considerado mandatório para o EOAV, ocorre em recém-nascidos com 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 ao EOAV, a frequência tem se mostrado variável na literatura pertinente. Trabalhos de Grabb (1965) e Poswillo (1974) mostraram frequência de 1:3.500 a 1:5.000 nascimentos e, segundo, estudos

de Melnick (1980), a frequência foi de 1:26.550 nascimentos. Alguns autores comentam que esta discrepância poderia estar relacionada ao critério mínimo proposto nos diferentes estudos (Rollnick e Kaye 1983, Rollnick et al 1987, Rollnick 1988, Kaye et al 1989).

2.1.5 Considerações etiológicas

Heterogeneidade etiológica tem sido observada no EOAV. Alterações cromossômicas; recorrência familiar sugerindo herança autossômica recessiva ou herança autossômica dominante; fatores genéticos associados a fatores ambientais, caracterizando herança multifatorial (herança complexa) e, ainda, ação de fatores teratogênicos têm sido descritos em indivíduos com EOAV.

2.1.5.1 Etiologia genética

Alterações citogenéticas são incomuns em indivíduos com o fenótipo do EOAV. Anomalias cromossômicas numéricas detectadas foram: trissomia do cromossomo 18 (Greenberg et al 1987); trissomia do cromossomo 22 (Bersu e Ramirez-Castro 1977, Kobrynski et al 1993); mosaicismo com trissomia do cromossomo 9 (Wilson e Barr 1983); mosaicismo com trissomia do cromossomo 18 (Clarren e Salk 1983); mosaicismo com trissomia do cromossomo 22 (Pridjian et al 1995); aneuploidias do cromossomo X (Aouchiche et al 1972, Kushnick e Colondrillo 1975, Schroeter et al 1980, Poonawalla et al 1980, Quayle e Copeland 1991, Garavelli et al 1999).

Alterações cromossômicas estruturais observadas em indivíduos com o fenótipo do EOAV foram: deleção do braço curto do cromossomo 5 (Dyggve e Mikkelsen 1965, Ladekarl 1968, Neu et al 1982); deleção do braço longo do cromossomo 5 (Choong et al 2003), do cromossomo 6 (Greenberg et al 1987), do cromossomo 8 (Townes e White 1978), do cromossomo 18 (Curran et al 1970) e do cromossomo 22 (Greenberg et al 1987, Herman et al 1988); duplicação do braço longo do cromossomo 7 (Hoo et al 1982) e do cromossomo 22 (Herman et al 1988, Hathout et al 1998); anel do cromossomo 21 (Greenberg et al 1987); inversão pericêntrica do cromossomo 1 (Stahl-Mauge et al 1982) e do cromossomo 9 (Stanojevic et al 2000); rearranjo do cromossomo 18 (Sujansky et al 1981). Alterações cromossômicas, tais como deleção do braço longo do cromossomo 5, trissomia do cromossomo 18 e duplicação do braço longo do cromossomo 7, por ocorrer repetidamente, são consideradas significativas (Cohen et al 1989).

Embora a maioria dos casos do EOAV seja esporádica, casos familiares têm sido descritos. Herança autossômica recessiva foi sugerida pela recorrência em irmãos (Saraux et al 1963, Kirke 1970, Krause 1970) e consangüinidade parental (Witters et al 2001) e, herança autossômica dominante, pela recorrência em diferentes gerações (Hermann e Optiz 1969, Summitt 1969, Parving 1978, Setzer et al 1981, Regenbogen et al 1982, Singer et al 1994, Stoll et al 1998). Gêmeos monozigóticos discordantes (Bock 1951, Cordier et al 1970, Papp et al 1974, Setzer et al 1981, Boles et al 1987, Ebbesen e Petersen 1982, Burck 1983, Rollnick e Kaye 1983, Connor e Fernandez 1984, Gómez-Garcia et al 1984, Perez Alvarez et al 1984, Stoll et al

1984); gêmeos monozigóticos concordantes (Terhaar 1972, Schwechendiek et al 1976, Ryan et al 1988) e gêmeos dizigóticos discordantes para o fenótipo EOAV (Grabb 1965, Heimann 1968, Rapin e Ruben 1976, Shprintzen 1982, Connor e Fernandez 1984), foram referidos em literatura.

Trabalhos mais recentes, voltados a investigação molecular, não mostraram nenhuma associação positiva entre regiões e/ou genes candidatos para o EOAV. Kelberman et al (2001) realizaram estudo de ligação em duas famílias e sugeriram ligação no cromossomo 14q32 em uma delas. Estes autores consideraram o gene *goosecoid* (GSC) como candidato para a MHF, porém, a mutação deste gene não foi observada nas duas famílias estudadas e em 120 casos esporádicos. Splendore et al (2002) realizaram um estudo em indivíduos com EOAV e não detectaram a mutação do gene TCOF1, presente em indivíduos com a síndrome de Treacher-Collins. Choong et al (2003) encontraram deleção terminal do seguimento p14 no braço curto do cromossomo 5 em uma criança com síndrome Cri-du-Chat e manifestações clínicas da SG. Os autores sugeriram a possibilidade de existir um gene para a SG na região p14 do cromossomo 5. Estudo realizado por Naora et al (1994), em uma linhagem transgênica de camundongos, mostrou mutação dominante no loco *Hfm*, mapeado no cromossomo 10, resultando no fenótipo de MHF. Os autores concluíram que esta mutação era resultante do próprio material genético do camundongo.

Recentemente, Rahimov et al (*in press*) detectaram 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 relação entre a mutação no gene GLI2 e o fenótipo EOAV.

2.1.5.2 Fatores genéticos associados a fatores ambientais

Herança multifatorial ou complexa é caracterizada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. Observa-se que este modelo de herança ocorre dentro de famílias, porém não há padrão determinado de heredograma (Nussbaum et al 2002). Rollnick e Kaye (1983), estudando 97 indivíduos com MHF e suas variantes, encontraram recorrência familiar positiva em 45% dos casos e o padrão de distribuição em diversas famílias sugeriu herança multifatorial; entretanto, herança autossômica dominante com penetrância incompleta não pode ser descartada (Grabb 1965, Rollnick e Kaye 1983, Gorlin et al 2001).

2.1.5.3 Fatores teratogênicos

A susceptibilidade ao teratógeno depende do genótipo do indivíduo e varia de acordo com o período de desenvolvimento intra-uterino (Tabela 2). O processo de teratogênese pode ser resumido em três categorias: causa (etiologia), mecanismo (patogênese) e manifestação. Causa são fatores do ambiente e agem direta, ou indiretamente, nas camadas germinativas ou no embrião ou no feto. Estes fatores causais podem produzir diferentes reações ou mecanismos tais como interferência mitótica, alteração de ácidos nucleicos

ou inibição enzimática. Estes mecanismos resultam em desenvolvimento anormal ocorrendo assim, a manifestação (Cohen 1997).

Anomalias do EOAV têm sido observadas em crianças de mães expostas a vários agentes considerados teratogênicos. Entre eles: talidomida (Kleinase 1964, Livingston 1965, Rosendal 1965, Wyszynski e Beaty 1996, Gorlin et al 2001); primidona (Gustavson e Chen 1985, Gorlin et al 2001); ácido retinóico (Lammer et al 1985, Johnston e Bronsky 1995, Gorlin et al 2001); salicilatos e outros anticoagulantes; álcool etílico; outros anticonvulsivantes e antagonistas do folato (Cohen et al 1989, Gorlin et al 2001, Salvado et al 2003); e medicamentos vasoativos, especialmente entre fumantes e no início da gestação (Werler et al 2004). Outros fatores causais relacionados ao EOAV incluem sangramento vaginal no 2º trimestre de gestação, que sugere problemas na placenta e, provavelmente tem natureza vascular (Werler et al 2004); gestações múltiplas, onde pode ser observada anastomose dos vasos da placenta tanto em gêmeos monozigóticos quanto em dizigóticos (Robinson et al 1987, Hall 2003); hipóxia devido a altas altitudes (Castilla et al 1999, Salvado et al 2003), compressão intra-uterina secundária ao oligohidrânio (Cohen et al 1989, Salvado et al 2003) e hipertensão (Salvado et al 2003).

O diabetes materno é um fator de risco para malformações, entre elas, anomalias do EOAV. 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). Estudos de Herrera et al (2005) mostraram risco alto 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 et al 1982, Johnson e Fineman 1982, Ewart-Toland et al 2000, Wang et al 2002, Chen e Chang 2004, Werler et al 2004).

TABELA 2 – Ação do teratôgeno em relação ao período embrionário e fetal

FONTE: Moore e Persaud 1998.

■ Período altamente sensível à ação de teratógenos

■ Período menos sensível à ação de teratógenos

2.1.6 Mecanismos patogênicos

EOAV envolve estruturas derivadas do 1º e 2º arcos branquiais, possivelmente, causada pela disrupção no desenvolvimento destes arcos, no início do período embrionário. A patogênese destas anomalias tem sido objeto de estudo de vários autores. Experimentos de Poswillo (1973), com ratas expostas a triazene (10º dia de desenvolvimento) e macacas expostas a talidomida (25º ao 30º dia de desenvolvimento), resultaram em anomalias de 1º e 2º arcos branquiais nos descendentes. O autor propôs, como mecanismo causal para a patogênese destas anomalias, a formação de hematoma

embrionário originado da anastomose que precede a formação do tronco da artéria estapedial. O autor demonstrou ainda uma correlação direta entre a extensão do hematoma e a gravidade das malformações resultantes. Causas de formação do hematoma, incluem: hipertensão, hipóxia, agentes pressores, anticoagulantes, compressão intrauterina secundária ao oligohidramnio (Poswillo 1973, 1976, Salvado et al 2003). Embora a teoria do hematoma seja amplamente aceita como mecanismo causal da MHF, a natureza molecular deste mecanismo permanece hipotética. Predisposição genética relacionando mutação no loco *Hfm* (cromossomo 10) ao fenótipo MHF, foi sugerida em trabalhos, envolvendo camundongos transgênicos que transmitiram o fenótipo aos seus descendentes, como um traço autossômico dominante. O primeiro evento patológico detectado nestes animais foi ruptura vascular da região dorsal do 2º arco branquial (Otani et al 1991, Naora et al 1994). Segundo Cohen et al (1989) a teoria do hematoma explica muitos defeitos craniofaciais característicos da MHF; porém, não explica os apêndices pré-auriculares isolados (observados em casos familiares) e os defeitos extracranianos. Outro possível mecanismo de patogênese vascular envolve suprimento sangüíneo inadequado para as células da crista neural podendo levar a defeitos de migração e diferenciação com conseqüente prejuízo no desenvolvimento dos arcos branquiais (Cohen et al 1989). Defeitos de migração das células da crista neural explicam anomalias de coluna vertebral, manifestação clínica que pode ocorrer no EOAV (Salvado et al 2003).

Fluxo anormal da carótida, documentado em pacientes com anomalias unilaterais do EOAV, reforça a hipótese da patogênese vascular de natureza

disruptiva. O defeito vascular nestes pacientes envolve a interrupção do fluxo sangüíneo para as estruturas supridas pela artéria estapedial do lado afetado (Robinson et al 1987).

2.1.7 Manifestações clínicas

O EOAV é caracterizado por anomalias craniofaciais envolvendo 1° e 2° arcos branquiais. A extrema variabilidade de expressão é característica desta condição e, microtia e/ou apêndices pré-auriculares isolados podem representar formas leves (Grabb 1965, Pashayan et al 1970, Gorlin et al 1976, Smith 1982, Rollnick e Kaye 1983, Rollnick et al 1987, Cohen et al 1989, Kaye et al 1989, Kaye et al 1992), sendo considerado, por alguns autores, critério mínimo para o diagnóstico (Rollnick e Kaye 1983). Outras anomalias podem estar associadas e, nem sempre, o envolvimento se limita às estruturas craniofaciais. Estudos de Rollnick et al (1987) mostraram que, 48% dos 294 indivíduos com EOAV apresentavam outras anomalias associadas, como: fissura de palato (15%), fissura de lábio com ou sem palato (7%), anomalias oculares (18%), cardíacas (5%), genitourinárias (5%), esqueléticas (11%) e de sistema nervoso central (13%). Trabalho de van den Ende et al (1993) mostrou que dos 77 indivíduos avaliados, 86% apresentaram outras anomalias associadas. Do total de indivíduos, 24.7% apresentaram fissura de palato, 32.5% fissura de lábio com ou sem palato, 7.8% anomalias cardíacas, 10.4% anomalias genitourinárias e 11.7% anomalias esqueléticas. Poon et al (2003) revisaram 65 casos com MHF e encontraram anomalias extracraniofaciais em

36% dos casos. Destas, anomalias esqueléticas estavam presentes em 35 indivíduos, anomalias de sistema nervoso central em 4; anomalias cardiovasculares em 4; anomalias renais em 5; anomalias gastrointestinais em 5 e fístula traqueoesofágica em 1.

2.1.7.1 Anomalias craniofaciais

As principais anomalias craniofaciais presentes no EOAV são: assimetria facial; hipoplasia mandibular; anomalias oculares; fissuras faciais; e anomalias auriculares. A assimetria facial é decorrente do deslocamento e/ou anomalia da aurícula e, também, das alterações do esqueleto subjacente. Pode não estar aparente ao nascimento, porém, torna-se evidente por volta dos 4 anos. Tecidos de revestimento adequado podem mascarar uma assimetria esquelética e, por outro lado, deficiência destes tecidos, na presença de estruturas esqueléticas adequadas, representa assimetria. Cerca de 20% dos casos com EOAV apresenta acentuada assimetria facial e 65%, algum grau de assimetria (Figuerola e Pruzansky 1982, Soltan e Holmes 1986). Na maioria dos casos, o acometimento de face é unilateral (69.7% dos 99 indivíduos estudados por Carvalho et al 1999; 99% dos 294 indivíduos avaliados por Rollnick et al 1987; 85% dos 198 casos descritos por Fan et al 2005). Nos casos com acometimento bilateral, um lado é sempre mais grave do que o outro (Rollnick et al 1987). Envolvimento facial bilateral foi observado em 33% dos 294 indivíduos estudados por Rollnick et al (1987); em 60% dos 25 avaliados por

Morrison et al (1992); em 61% dos 77 descritos por van den Ende et al (1993); e em 15% dos 198 estudados por Fan et al (2005).

As anomalias oculares descritas no EOAV incluem coloboma de pálpebra superior, coloboma de íris, coloboma de nervo ótico, ptose palpebral, órbita mal-posicionada, obstrução ou estenose do canal lacrimal, microftalmia, anoftalmia, anomalias de córnea, catarata, glaucoma, desordens de mobilidade, estrabismo e dermóide epibulbar (Cohen et al 1971, Mansour et al 1985, Rollnick et al 1987, Cohen et al 1989, Menon et al 2004, Beck et al 2005, Hon et al 2005). Considerando as anomalias oculares, o dermóide epibulbar é o mais freqüente, presente em cerca de 35% dos indivíduos com EOAV (Cohen et al 1989, Gorlin et al 2001).

Dentre os vários tipos de fissuras faciais observadas nos indivíduos com o EOAV, a fissura facial lateral (Tessier nº 7) é a mais freqüente, variando de 15 a 61% (Grabb 1965, Feingold e Baum 1978, Vento et al 1991, Fan et al 2005). Fissura de lábio com ou sem palato e fissuras faciais atípicas foram descritas em indivíduos com EOAV (Witters et al 2001, Fan et al 2005). Fan et al (2005) realizaram estudo retrospectivo em 198 casos de MHF para documentar a prevalência de fissura facial e encontraram fissura de lábio com ou sem palato em 20 dos 198 casos, fissura Tessier 7 em 46; fissura Tessier 0 em 1 caso; e fissura Tessier 4 em 1 caso. Alguns autores fazem referência a insuficiência velofaríngea em indivíduos com MHF. Estudos de Luce et al (1977) detectaram insuficiência velofaríngea em 16,6% dos indivíduos com MHF e, de Shprintzen et al (1980), em 55% dos 22 indivíduos avaliados.

Trabalhos de literatura mostram que a orelha externa e a orelha média estão mais freqüentemente acometidas do que a orelha interna (Wan et al 2003). As anomalias de orelha externa (microtias) são variáveis e compreendem desde uma aurícula pequena até a ausência de pavilhão auricular. Canal auditivo externo estreito é observado nos casos mais leves enquanto que, a atresia do canal auditivo esta nos casos mais graves (Rollnick e Kaye 1983, Gorlin et al 2001). Em relação à orelha média, estudo retrospectivo de Wan et al (2003), de 70 indivíduos com o EOAV, mostraram hipoplasia em 58 (67%) das 87 orelhas e, fusão de ossículos em 51(59%) das 87 orelhas. Outras malformações de orelha média, como displasia de ossículos (19 casos) e agenesia de ossículos (3 casos), foram relatadas (Wells et al 1983, Manfré et al 1997, Carvalho et al 1999, Lemmerling et al 2000, Miural et al 2001, Scholtz et al 2001, Wan et al 2003, Bisdas et al 2005). Considerando as anomalias de orelha interna, agenesia ou fusão de canais semicirculares foram relatadas em 13 indivíduos (Manfré et al 1997, Lemmerling et al 2000, Rother et al 2003, Bisdas et al 2005); canais semicirculares displásicos e dilatados em 4 indivíduos (Wells et al 1983, Manfré et al 1997, Scholtz et al 2001, Bisdas et al 2005); anomalia coclear em 5 indivíduos (Bassila e Goldberg 1989, Lemmerling et al 2000, Miura et al 2001, Scholtz et al 2001); malformação coclear na forma de cavidade comum em 1 indivíduo (Bisdas et al 2005) e canal auditivo interno estreito ou alargado em 9 indivíduos (Wells et al 1983, Bassila e Goldberg 1989, Miura et al 2001, Lemmerling et al 2000, Bisdas et al 2005).

2.1.7.2 Outras anomalias

2.1.7.2.1 Alterações esqueléticas

Anomalias esqueléticas, presentes no EOAV, envolvem anomalias da base do crânio e, principalmente, alterações de coluna vertebral. Dentre as alterações vertebrais observadas, a fusão de vértebras cervicais é a mais freqüente, presente em cerca de 60% dos casos. Outras anomalias esqueléticas incluindo, espinha bífida, hemivértebras, vértebras hipoplásicas, anomalia de Klippel-Feil, escoliose e anomalias de costelas foram observadas em 30% dos casos e, pé torto em 20% (Gorlin et al 2001). Anomalias radiais tais como: hipoplasia ou aplasia de rádio e/ou polegar; polegar bífido ou trifalângico foram descritos em 10% dos casos com EOAV (Gorlin et al 1963, Bowen et al 1971, Mandelcorn et al 1971, Sugiura 1971, Hodes et al 1981, Moeschler e Clarren 1982, Wilson e Barr 1983, Wilson 1983, Rollnick et al 1987, Lessick et al 1991, van Bever et al 1992, Gibson et al 1996, Horgan et al 1995, Johnson et al 1996, Zelante et al 1997, Ewart-Toland et al 2000, Miura et al 2001, Ozdemir et al 2002, Pane et al 2004, Öner et al 2004). Figueroa e Friede (1985), estudando 204 indivíduos com EOAV, encontraram malformações envolvendo base do crânio em 4% dos casos; anomalias de coluna cervical em 19%; alterações da base do crânio em associação com anomalias da coluna cervical em 5%. Dentre as anomalias de coluna vertebral, fusão de vértebras foi a mais freqüente, representando 30.4% dos casos; hipoplasia vertebral estava presente em 8%; espinha bífida e escoliose em 6%.

Avon et al (1988) estudaram 23 indivíduos e observaram anomalia de coluna vertebral em aproximadamente 50% dos indivíduos.

2.1.7.2.2 Anomalias cardiovasculares

Defeitos cardíacos têm sido freqüentemente relatados em indivíduos com o EOAV. Estudos de Morrison et al (1992) mostraram que 32% dos indivíduos, com esta condição, apresentavam algum tipo de anomalia cardíaca e, estudos de Kumar et al (1993) constataram a presença desta anomalia em 21.2% dos indivíduos. Várias são as anomalias cardiovasculares detectadas em indivíduos com o EOAV. Entre elas: cardiomegalia, anomalias de veias cardíacas, hipertrofia ventricular, defeito de septo atrial, defeito de septo ventricular, Tetralogia de Fallot, anomalias arteriais, estenose aórtica, anomalias de artéria pulmonar, dextrocardia e comunicação interventricular (Rollnick et al 1987, Morrison et al 1992, Kumar et al 1993, van den Ende 1993, Bamforth e Machin 1996, Lin et al 1998, Derbent et al 2005).

2.1.7.2.3 Alterações de sistema nervoso central

Alterações envolvendo o sistema nervoso central, em indivíduos com EOAV, são variáveis e incluem: encefalocele, meningoencefalocele, hidrocefalia, lipoma de corpo caloso, teratoma, cisto dermóide, hipoplasia do hemisfério cerebelar, malformação Arnold-Chiari, lisencefalia, cisto aracnóide, holoprosencefalia, arrinencefalia unilateral e anomalia estrutural de corpo

caloso (Aleksic et al 1983, Wilson 1983, Gustavson e Chen 1985, Saller et al 1988, Bamforth e Machin 1996, Kita et al 2002, Martinelli 2004).

2.1.7.2.4 Anomalias menos freqüentes

Outras anomalias, menos freqüentes, descritas nos indivíduos com EOAV incluem: anomalias pulmonares (Pierpont et al 1982, Milani e Selicorni 2002); anomalias genitourinárias como hipospádia, hidrocele, criptorquidia, anomalias renais (Shokeir 1977, Rollnick et al 1987, Cohen et al 1989); e anomalias gastrointestinais como fístula traqueo-esofágica, anomalia anal, fístula reto-vaginal (Bowen et al 1971, Mendelberg 1985, Rollnick et al 1987, Rodriguez 1993, Sutphen 1995).

2.1.7.2.5 Perda auditiva

Perda auditiva do tipo condutiva é, comumente, observada em indivíduos com malformações de orelha externa e média e varia conforme o tipo de microtia (Lambert e Dodson 1996, Carvalho et al 1999). Considerando o fenótipo do EOAV, perda auditiva condutiva tem sido observada com mais freqüência em indivíduos com esta condição (Bassila e Goldberg 1989, Cousley 1993, Carvalho et al 1999, Scholtz et al 2001, Wan et al 2003). Por outro lado, Brosco (2001), avaliou audiologicamente uma amostra de 30 indivíduos com a SG e encontrou perda auditiva mista na maioria dos casos estudados (33.3% casos).

Associação entre a disfunção do 7º par de nervos cranianos e perda auditiva, em indivíduos com MHF, tem sido evidenciada em alguns trabalhos. Bassila e Godberg (1989) revisaram os achados audiológicos e radiológicos de 50 indivíduos com MHF e encontraram paralisia do nervo facial em 11 indivíduos (22%). Destes, 9 apresentaram microtia e, perda auditiva sensorioneural foi observada em 6 dos 9 indivíduos. Carvalho et al (1999) realizaram estudo retrospectivo de 99 indivíduos com MHF a fim de determinar a frequência de disfunção do nervo auditivo e facial e sua relação com a forma mais grave de MHF bilateral. Resultado deste estudo mostrou perda auditiva em 74 dos 99 indivíduos, sendo: perda auditiva condutiva em 63 casos, mista em 10 e sensorioneural em 1. Disfunção do nervo facial foi descrita em 22 dos 99 indivíduos, confirmando estudos anteriores que mostram que esta é uma característica comum nos indivíduos com MHF.

Wan et al (2003), através de estudo retrospectivo, avaliaram achados audiológicos e radiológicos, incluindo tomografia computadorizada de osso temporal, de 70 indivíduos com MHF. O objetivo deste estudo foi identificar a relação entre os achados clínicos, os achados de osso temporal e os achados audiológicos destes indivíduos. Com relação aos achados audiológicos, das 87 orelhas avaliadas, perda auditiva condutiva foi detectada em 82%; perda auditiva mista em 15% e perda auditiva sensorioneural em 3%. Os autores concluíram que, embora a gravidade da dismorfologia estivesse, significativamente, correlacionada com os achados tomográficos, o grau da dismorfologia e a gravidade dos achados tomográficos não foram preditivos da perda auditiva.

2.1.8 Diagnóstico diferencial

Diversas condições clínicas que cursam com anomalias de estruturas derivadas dos arcos branquiais devem ser diferenciadas do EOAV, entre elas, síndrome de Treacher-Collins, displasia oculoauriculofrontonasal, síndrome de Nager, síndrome de Genée-Wiedemann, síndrome da microtia, atresia aural e surdez condutiva, síndrome branquio-oto-renal, síndrome Townes-Brocks e as associações CHARGE, VATER e MURCS.

A síndrome de Treacher-Collins (OMIM 154500/248390), apresenta como principais características clínicas: envolvimento facial bilateral, geralmente simétrico; fendas palpebrais oblíquas para baixo; coloboma de pálpebra inferior; hipoplasia de arco zigomático; malformações auriculares simétricas. Esta condição difere do EOAV, principalmente, pela presença de coloboma de pálpebra inferior e ausência de assimetria facial e de dermóide epibulbar.

A combinação de defeitos de linha média facial, anomalias de 1° e 2° arcos branquiais e dermóide epibulbar são característicos da displasia oculoauriculofrontonasal (OMIM 601452) que se diferencia do EOAV pelo envolvimento da linha média.

A síndrome de Nager (OMIM 154400) é uma disostose mandibulofacial com defeito radial associado. Difere do EOAV pela simetria das anomalias de face e aurículas e, pela ausência de dermóide epibulbar.

Genée-Wiedemann (OMIM 263750), condição autossômica recessiva, apresenta como achados clínicos: hipoplasia malar, ectrópio de pálpebra

inferior, micrognatia, anomalias auriculares e malformações envolvendo o 1º e 5º dígitos. Difere do EOAV, não somente pelos achados craniofaciais, mas, também, pelo padrão de envolvimento dos membros.

A síndrome de microtia, atresia aural e surdez condutiva (OMIM 251800) pode apresentar, além do envolvimento auricular (uni ou bilateral) e da deficiência auditiva condutiva, assimetria facial, macrostomia, apêndices pré-auriculares e anomalias de orelha média. Trata-se de uma condição rara e de difícil diferenciação com o EOAV. Todos os achados clínicos presentes nos casos relatados fazem parte do EOAV. Dermóide epibulbar, sinal clínico freqüente, porém, não mandatório no EOAV, não foi descrito em nenhum caso com a síndrome de microtia, atresia meatal e surdez condutiva.

A síndrome de Townes-Brocks (OMIM 107480) tem como principais características anomalias auriculares, polegar trífalângico e ânus imperfurado. Anomalias cardíacas e renais são também observadas nesta condição. As alterações de membros superiores são variáveis e envolve o eixo radial, o que dificulta a diferenciação desta condição nos indivíduos com o EOAV que apresentam, também, anomalia radial.

A síndrome branquio-oto-renal (BOR) (OMIM 113650) é caracterizada por fístulas ou cistos branquiais, fístulas pré-auriculares, malformação auricular, anomalia renal e perda auditiva. A presença de fístulas e a ausência de assimetria facial, nesta condição, a torna distinta do EOAV.

Outras situações, como associação CHARGE (OMIM 214800), associação VATER (OMIM 192350) e associação MURCS (OMIM 601076),

embora apresentem alguns sinais clínicos do EOAV, são condições fenotipicamente distintas deste.

2.2 ESPECTRO OCULOauriculoVERTEBRAL ASSOCIADO À ANOMALIA RADIAL

Levantamento de literatura, direcionado ao EOAV, mostrou defeito radial como parte do espectro, em alguns relatos e, como anomalia associada, em outros. Os primeiros relatos com esta associação datam, de 1929 (Essen-Moller 1929 citado por Harding et al 1982). Sugiura (1971), estudando um indivíduo com MHF e anomalia radial, levantou a possibilidade desta associação representar uma nova síndrome. O relato de mãe e filha afetadas (Moeschler e Clarren 1982) reforçou esta possibilidade e levantou a hipótese de modelo de herança autossômico dominante. Até o momento, cerca de 30 casos com o EOAV e anomalias envolvendo o eixo radial foram referidos na literatura; porém, nem sempre a documentação referente aos casos clínicos foi detalhada. Em 24 destes casos foi possível levantar dados tanto familiares quanto clínicos (Gorlin et al 1963, Mandelcorn et al 1971, Sugiura 1971, Bowen et al 1971, Hodes et al 1981, Moeschler e Clarren 1982, Wilson 1983, Wilson e Barr 1983, Lessick et al 1991, van Bever et al 1992, Johnson et al 1996, Zelante et al 1997, Ewart-Toland 2000, Miura et al 2001, Wang et al 2002, Pane et al 2004, Öner et al 2004).

Dos 24 indivíduos, 13 eram do sexo feminino e 11, do sexo masculino. A média da idade materna e paterna foi de 28.6 e 36.5 anos, respectivamente.

Peso de nascimento menor ou igual ao percentil 3 foi observado em 27.8% dos casos; comprimento ao nascimento menor ou igual ao percentil 3 em 50%; peso pós-natal menor ou igual ao percentil 3 em 60% e peso e comprimento pós-natal menor ou igual ao percentil 3 em 33.3%.

Intercorrências gestacionais, tais como: polihidrâmnio (Wilson 1983), sangramento vaginal no 1º trimestre (Wilson e Barr 1983), diabetes materno (Ewart-Toland 2000), diabetes gestacional e hipertensão (Wang et al 2002) foram relatadas. Exposição gestacional a: medicamento contendo ácido acetilsalicílico, cafeína e efedrina (Mandelcorn et al 1971); contraceptivo oral e anti-histamínico (Hodes et al 1981), cocaína intra-nasal (Lessick et al 1991) foram também referidas.

A maioria dos casos era esporádica (Gorlin et al 1963, Mandelcorn et al 1971, Sugiura 1971, Bowen et al 1971, Hodes et al 1981, Moeschler e Clarren 1982, Wilson e Barr 1983, Wilson 1983, Rollnick et al 1988, Lessick et al 1991, van Bever et al 1992, Gibson et al 1996, Horgan et al 1995, Zelante et al 1997, Ewart-Toland 2000, Miura et al 2001, Wang et al 2002, Öner et al 2004). Consangüinidade parental foi referida, por Öner et al (2004), em uma criança com EOAV, anomalia radial e agenesia diafragmática. Caso familiar foi relatado por Moeschler e Clarren (1982) ao descreverem mãe e filha com EOAV e anomalia radial. Clarren e Salk (1983), realizando estudo citogenético na mãe e filha, descritas por Moeschler e Clarren (1982), detectaram mosaicismo com trissomia do 18 em cultura de fibroblasto da mãe. Os autores concluíram que a alteração citogenética foi decorrente de um artefato *in vitro*. Fatores ambientais foram relacionados, em alguns casos, ao fenótipo EOAV e anomalia radial.

Lessick et al (1991) descreveram uma criança que apresentou manifestações graves do EOAV (entre elas, anomalia radial) e que foi exposta à cocaína durante o desenvolvimento intrauterino. Os autores comentaram que a ocorrência destas anomalias e a exposição pré-natal à cocaína, pode ter sido coincidência ou, então, os efeitos do teratógeno resultaram em disrupção vascular levando ou, talvez, potencializando as manifestações clínicas do EOAV nesta criança. Ewart-Toland et al (2000) relataram 21 casos, filhos de mães diabéticas dependentes de insulina ou de tratamento com hipoglicemiantes orais, que apresentavam achados clínicos compatíveis com o EOAV. Deste total, 3 indivíduos, não relacionados, apresentaram anomalia radial associada ao fenótipo EOAV. Wang et al (2002) relataram uma criança que apresentou, além dos achados clínicos comumente presentes nos indivíduos com o EOAV associado à anomalia radial, ânus imperfurado, anomalias cocleares bilaterais e incisivo central único. Neste caso, a gestação foi complicada por hipertensão pré-concepcional que foi tratada com hidroclorotiazida (diurético e anti-hipertensivo) e losartan (anti-hipertensivo) no primeiro trimestre da gestação e, diabetes gestacional foi detectada no terceiro trimestre, a qual foi controlada com o uso de insulina.

Em relação às manifestações clínicas descritas nos indivíduos com o EOAV e anomalia radial, assim como no EOAV isolado, observou-se que outras estruturas extracranianas, podem estar acometidas. As anomalias envolvendo orelha, mandíbula e olho são variáveis, assim como as alterações do eixo radial.

Levantamento dos sinais clínicos descritos nos 24 indivíduos em questão mostrou: assimetria facial (79.2% dos casos), hipoplasia do ramo mandibular (75% dos casos), dermóide epibulbar (41.7%), coloboma de pálpebra superior (20.8%), fissura de lábio e/ou palato e fissura de palato (33.3%), apêndice pré-auricular (62.5%), malformação de pavilhão auricular externo (100%), malformação de orelha média (50%), malformação de orelha interna (75%), perda auditiva (85.7%), anomalias cardíacas (85.7%), anomalia renal (64.3%), anomalias de coluna vertebral (75%) e anomalias radiais (100%). Dentre as alterações de coluna vertebral, hemivértebra foi notada em 33.3% dos casos. Em relação às anomalias radiais observou-se: agenesia de dígito 1 (45.8% dos casos); hipoplasia do dígito 1 (16.7% dos casos); polegar trifalângico (20.8% dos casos); polidactilia pré-axial (20.8% dos casos); hipoplasia ou agenesia do rádio (37.5% dos casos); anomalias de ulna (20.8% dos casos). Anomalias menos freqüentemente observadas incluem alopecia, outras anomalias oculares (microftalmia e coloboma de íris), incisivo central único, fissura Tessier 7, apêndice oro-auricular, agenesia de diafragma, anomalias pulmonares, anomalias de costelas e anomalias de sistema nervoso central.

2.2.1 Diagnóstico diferencial

Para o diagnóstico diferencial de EOAV e anomalia radial, não somente os quadros com anomalias craniofaciais sobrepostas ao EOAV, mas, também situações que cursam com anomalias radiais devem ser consideradas. Entre elas: síndrome de Townes-Brocks, síndrome de Nager, síndrome radial-renal, síndrome Okihiro, síndrome Holt-Oram, síndrome facioauricularadial, displasia facioauricularadial, anemia de Fanconi e associação VACTERL.

A síndrome Townes-Brocks (STB) ou síndrome REAR (renal, ear, anal, radial) (OMIM – 107480), condição autossômica dominante com expressividade variável, inicialmente descrita por Townes e Brocks (1972), cursa com: anomalias auriculares, incluindo fístulas ou apêndices auriculares; perda auditiva condutiva ou sensorineural; polegares bífidos ou hipoplásicos ou trifalângicos; anomalias cardíacas, renais e ânus imperfurado. Mutação no gene *SALL1* mapeado no cromossomo 16q12.1, tem sido detectada em indivíduos com STB (Kohlhase et al 1998, Kohlhase et al 1999, Blanck et al 2000). A similaridade clínica entre a STB e o EOAV com anomalia radial, torna difícil a diferenciação entre ambas, porém MHF não é descrita em indivíduos com a STB.

A síndrome de Nager ou disostose acrofacial tipo Nager, condição autossômica dominante, (OMIM - 154400) apresenta como principais características clínicas: micrognatia, hipoplasia mandibular, anomalias auriculares, ausência de rádio, sinostose rádio-ulnar, hipoplasia ou agenesia de polegares. Gene *ZFP37*, mapeado no cromossomo 9q32, foi considerado

candidato para a síndrome de Nager (Dreyer et al 1998). Esta condição difere do EOAV com anomalia radial, principalmente, pela ausência de assimetria facial e de dermóide epibulbar.

Baixa estatura, anomalias auriculares, renais e radiais (agenesia de rádio e polegar) caracterizam a síndrome radial-renal, condição autossômica dominante, (OMIM 179280). A ausência de assimetria facial e dermóide epibulbar diferencia esta condição do EOAV com anomalia radial.

A síndrome Okihiro ou síndrome de Duane-raio radial ou acro-renal-ocular, condição autossômica dominante, (OMIM 607323), caracteriza-se, principalmente, por anomalias oculares (anomalia de Duane), anomalia renal e anomalia radial. Achados menos freqüentes incluem: anomalias auriculares, deficiência auditiva sensorineural, cardiopatia, ânus imperfurado, entre outros. Anomalia de Duane, sinal cardinal da síndrome Okihiro, não cursa com EOAV e anomalia radial, o que permite a diferenciação entre as duas condições.

A síndrome Holt-Oram, condição autossômica dominante, (OMIM - 142900) apresenta, como achados clínicos, cardiopatia e anomalias de polegares. Gene TBX5 localizado no cromossomo 12q24.1 foi mapeado para esta condição (Li et al 1997, Basson et al 1997). A ausência de anomalias de estruturas derivadas do 1° e 2° arcos branquiais nesta condição, a difere do EOAV com anomalia radial.

A síndrome da microtia com atresia aural e surdez condutiva é caracterizada pela presença de anomalias auriculares uni ou bilaterais e surdez condutiva. Assimetria facial, macrostomia, apêndices pré-auriculares e anomalias de orelha média podem, ainda, fazer parte desta condição, descrita

como autossômica dominante (OMIM - 251800). Entretanto, Allanson (1995) descreve esta mesma síndrome, também na forma autossômica recessiva, mencionando que não é possível diferenciar os dois modelos de herança. A ausência de anomalias envolvendo o eixo radial a difere do EOAV com anomalia radial.

Displasia facio-auriculo-radial, condição autossômica dominante, (MIM – 171480), cursa com anomalias auriculares; perda auditiva condutiva; cardiopatia e anomalias assimétrica de membros superiores, envolvendo rádio e/ou ulna. Difere do EOAV com anomalia radial pela simetria das anomalias de face e orelhas e, ainda, pela ausência de dermóide epibulbar.

A anemia de Fanconi, condição autossômica recessiva, (OMIM - 227650) envolve além de alterações de medula óssea (anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucemia, pancitopenia), anomalias cardíacas, anomalias renais e malformações envolvendo o eixo radial. Outras alterações observadas são anomalias auriculares e surdez. Além do aspecto facial distinto do EOAV com anomalia radial, a presença de alterações de medula óssea a diferencia desta condição.

A associação VACTERL (OMIM - 192350) inclui anomalia vertebral, atresia anal, anomalia cardíaca, fístula traqueo-esofágica, atresia de esôfago, anomalia renal e anomalia de membros superiores envolvendo o eixo radial. Esta condição difere do EOAV com anomalia radial pela ausência de anomalias faciais, mandibulares, auriculares e oculares.

Objetivos

3. Objetivos

Este estudo teve como principais objetivos:

- Avaliar, sob o ponto de vista genético-clínico e audiológico, uma amostra de indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, com a finalidade de delinear esta condição;
- Caracterizar, clínica e audiológicamente, indivíduos com EOAV associado à anomalia radial;
- Comparar, clinicamente, a presente amostra com os 24 casos descritos na literatura;
- Verificar os possíveis fatores etiológicos envolvidos;
- Fornecer meios para a realização do aconselhamento genético, através do estabelecimento dos padrões de herança, quando possível.

Indivíduos estudados e métodos

4. Indivíduos estudados e métodos

4.1 Casuística

De um universo de 24 indivíduos, de ambos os sexos, com EOAV associado à anomalia radial, cadastrados no Serviço de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, foram selecionados 14 para este estudo. A não inclusão dos demais se deveu à interrupção do tratamento, impossibilidade de retorno, avaliação audiológica não conclusiva e, ainda, óbitos.

O critério mínimo estabelecido para a seleção dos indivíduos, da presente amostra, foi presença de anomalia auricular assimétrica e anomalia radial.

Os pais e/ou responsáveis pelos indivíduos selecionados, segundo os critérios pré-estabelecidos, foram devidamente esclarecidos sobre a pesquisa, os quais concordaram em participar da mesma e assinaram o Termo de Consentimento, já, previamente, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital (anexo 1).

4.2 Procedimentos

Os pacientes selecionados foram avaliados por profissionais das áreas de Genética Clínica, Otorrinolaringologia, Fonoaudiologia e Centro de

Pesquisas Audiológicas (CPA) e, ainda, submetidos aos seguintes exames subsidiários:

hematológico completo, cariótipo, radiologia de coluna e membros superiores, e tomografia de osso temporal. Os dados obtidos constam em protocolos pré-estabelecidos (anexos 2 e 3).

4.2.1 Avaliação Genética-Clínica

A avaliação genética-clínica incluiu histórico da gestação e período neonatal, dados familiares e genealógicos, os quais foram obtidos diretamente dos familiares dos indivíduos.

Para a análise dos dados antropométricos considerou-se:

- a tabela de Tanner e Whitehouse (1976) para peso, comprimento e altura;
- a tabela de Nellhaus (1976) para perímetro cefálico.

Para a descrição das fissuras labiopalatinas utilizou-se a classificação de Spina (1962), que utiliza o forame incisivo como ponto de referência:

- fissura pré-forame incisivo (completa ou incompleta);
- fissura pós-forame incisivo (completa ou incompleta);
- fissura transforame incisivo.

Para a descrição das fissuras atípicas, utilizou-se o sistema de classificação anatômico e descritivo proposto por Tessier (1976). Abaixo segue esquema ilustrando esta classificação (Figura 2).

Figura 2 – Esquema ilustrando a classificação de Tessier.

Fonte: Cohen 1997.

Para a descrição dos tipos de malformações auriculares utilizou-se a classificação de Meurmann (1957):

- **Microtia tipo I** - consiste de uma orelha pequena que mantém a maior parte da estrutura de uma aurícula normal. Na forma mais leve, o canal auditivo externo é geralmente evidente e defeitos de cadeia ossicular não são freqüentes. Microtia tipo I incluiu, ainda, orelha “lop/cup”;
- **Microtia tipo II** – anomalia, moderadamente severa, que consiste de uma massa longitudinal de cartilagem que se assemelha a uma orelha. A aurícula rudimentar pode ter forma de gancho, de “S” ou de um aparente “question mark”.
- **Microtia tipo III** – consiste de uma orelha geralmente rudimentar, de tecido mole, sem semelhança com uma orelha normal.

Estes diferentes tipos de microtia podem ser acompanhados de apêndices pré-auriculares. Nas microtias tipo II e III a tresia do canal auditivo externo é freqüente.

Para a descrição e análise das anomalias de membros considerou-se as alterações detectadas radiologicamente que envolveram o rádio, a ulna e os dígitos:

- **Envolvimento radial**

A - hipoplasia de rádio

B - agenesia de rádio

- **Envolvimento ulnar**

C - hipoplasia ulnar

D – ulna com estrutura morfológica anormal

- **Envolvimento de dígitos**

E – anomalias do 1º raio (envolve 1º e 2º dígitos)

F – hipoplasia de dígito 1

G – agenesia de dígito 1

H – polidactilia pré-axial

I – polegar trifalângico

4.2.2 Avaliação audiológica

A avaliação audiológica incluiu: anamnese audiológica; inspeção visual do meato acústico externo com otoscópio, modelo Standart N 2.5V, da marca Heine; audiometria tonal limiar (indivíduos na faixa etária de 7 a 25 anos); audiometria em campo livre com reforço visual (indivíduos na faixa etária de 22 meses a 5 anos e 6 meses); logaudiometria (SRT, LDV e IRF); imitanciometria (timpanometria e compliância); Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e Emissões Otoacústicas Evocadas por estímulo Transiente (EOAE-T).

Imitanciometria e EOAE-T não foram realizadas em orelhas com acentuada hipoplasia ou agenesia de conduto auditivo externo.

4.2.2.1 Audiometria tonal limiar

A avaliação foi realizada em cabina acústica. Os estímulos foram apresentados nas frequências de 250 a 8.000Hz, por condução aérea. Quando necessário, pesquisou-se a via óssea nas frequências de 500 a 4.000Hz. Os achados audiométricos obtidos foram descritos quanto ao tipo e ao grau.

Para a descrição do tipo das perdas auditivas encontradas, utilizou-se o critério proposto por Katz (1999):

- perda auditiva condutiva: limiares tonais de via aérea maior ou igual a 25 dBNA; limiares de via óssea normais e presença de *gap* aéreo-ósseo (diferença maior ou igual a 15 dBNA);
- perda auditiva sensorineural: limiares tonais de via aérea e de via óssea encontram-se rebaixados (maior ou igual a 25 dBNA) e não há *gap* aéreo-ósseo (diferença menor que 15 dBNA);
- perda auditiva mista: limiares tonais de via aérea e de via óssea maiores ou igual a 25 dBNA e presença de *gap* aéreo-ósseo (diferença maior ou igual a 15 dBNA). Neste caso há associação de perda auditiva condutiva com perda auditiva sensorineural.

Quanto ao grau da perda auditiva, considerou-se o critério adotado por Jerger (1980):

- perda auditiva leve - 25 a 40 dBNA;
- perda auditiva moderada - 45 a 70 dBNA;
- perda auditiva severa - 75 a 90 dBNA;
- perda auditiva profunda – igual ou maior que 95 dBNA;

- anacusia – ausência de resposta em todas frequências avaliadas.

Para crianças, o critério de normalidade adotado foi o proposto por Northen e Downs (1989), que considera normais limiares de audibilidade de até 15 dBNA.

Para os casos de limiares de diferentes graus nas frequências testadas, em uma mesma orelha, utilizou-se o critério adotado por Brandão (2002), ou seja, o grau do melhor e do pior limiar encontrado: leve/moderada; leve/severa; leve/profunda; moderada/severa; moderada/profunda; severa/profunda.

Em relação às frequências, considerou-se, segundo Brandão (2002):

- frequências baixas: 250 e 500 Hz;
- frequências médias: 1.000, 2.000 e 3.000 Hz e,
- frequências altas: 4.000, 6.000 e 8.000 Hz.

4.2.2.2 Audiometria em campo livre com reforço visual (VRA)

A avaliação foi realizada em cabina acústica e as frequências testadas foram: 1.000, 2.000, 4.000 e 500 Hz.

Os achados audiométricos foram analisados de acordo com a classificação proposta por Azevedo et al (1995):

- 6 a 9 meses: nível mínimo de resposta de 60 dBNA;
- 9 a 12 meses: nível mínimo de resposta de 40 dBNA;
- 12 a 15 meses: nível mínimo de resposta de 20 dBNA;

4.2.2.3 Logaudiometria

Fizeram parte da logaudiometria os seguintes testes: SRT, LDV e IRF, com o objetivo de confirmar os limiares da audiometria tonal limiar. Para estas avaliações utilizaram-se os audiômetros modelo Midmate 622 (Madsen Eletronics) e modelo AD 27 (Interacoustic), ambos com fones de orelha TDH-39P.

4.2.2.4 Imitanciometria

Para esta avaliação foram utilizados os impedanciômetros modelo GSI 33 versão 2, Middle – Ear Analyzer (Gradson-Stadler, Inc) e AZ7R (Interacoustic). Foram analisados os dados da timpanometria e da compliância estática. Para a descrição das curvas timpanométricas, adotou-se o critério de Jerger (1970):

- Curva tipo A – valor de compliância estática entre 0.3 e 1.3 ml; pressão de orelha média podendo variar de -100 daPa à $+50$ daPa;
- Curva tipo As – valor de compliância estática menor que 0.3 ml;
- Curva tipo Ad – valor de compliância estática maior que 1.3 ml;
- Curva tipo B – ausência do pico de compliância máxima;
- Curva tipo C - valor de compliância estática entre 0.3 e 1.3 ml; pressão de orelha média negativa, ou seja, deslocada para a esquerda de -100 daPa;

4.2.2.5 Emissões Otoacústicas Evocadas por estímulo transiente (EOAE-T)

Com o objetivo de se avaliar a função das células ciliadas externas, realizou-se o exame de EOAE-T. Este foi realizado em cabina acústica, utilizando-se o equipamento ILO 92, versão 5.6, da marca Otodynamics, acoplado a um microcomputador e conectado a uma impressora. Foi utilizado sonda com oliva em sua extremidade e o estímulo apresentado foi o *click* não linear.

A interpretação do registro das EOAT foi de acordo com Feniman (1993) e Gattaz e Cerruti (1994), que consideraram a presença de respostas na seguinte situação:

- reprodutibilidade do sinal obtido maior que 50%;
- amplitude de, no mínimo, 3 dBNPS acima do nível de ruído para as frequências de 1.000, 2.000, 3.000 e 4.000 Hz;

4.2.2.6 Pontencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)

A pesquisa do PEATE foi realizada com a finalidade de se verificar as condições das vias auditivas periféricas e centrais, a nível do tronco encefálico. O equipamento utilizado foi o BERAmódul, da marca HORTMANN Neuro-otometrie, constituído de fones Beyerdynamic DT 48, da marca HORTMANN Neuro-otometrie; pré-amplificador; eletrodos para monitorização; acoplados a

um microcomputador e conectado a uma impressora. A remoção de resíduos de descamação epitelial e oleosidade da pele foi feita antes da colocação dos eletrodos. Três eletrodos (modelo 4350 da marca 3M) com pasta eletrolítica “TEN 20 Conductive”, foram posicionados da seguinte forma: o ativo na região frontal; o de referência sobre a mastóide do lado a ser testado e o terra, sobre a mastóide do lado oposto ao testado. Os eletrodos foram conectados ao equipamento e os fones foram colocados em ambas as orelhas.

A intensidade inicial selecionada foi de 80 dBnHL com *clicks* variando entre 1.000 e 4.000 Hz, cuja faixa de frequência principal encontrava-se entre 2, 3 e 4kHz, com somatórias de 100 *clicks*. No caso de ausência de resposta na intensidade de 80 dBnHL, a intensidade foi aumentada até 100 dBnHL. A duração do estímulo foi de 0.1ms, o número de apresentações por segundo foi de 24 *clicks* e a janela de 10 ms. Utilizando o cursor, foram determinados os tempos de latência das ondas I, III, V e os interpicos das ondas I-III, I-V e III-V.

Para a análise de normalidade do PEATE, utilizou-se a classificação proposta por Meira (2002):

- latência absoluta da onda I: 1.7 a 2.0 ms;
- latência absoluta da onda III: 3.8 a 4.1 ms;
- latência absoluta da onda V: 5.7 a 6.1 ms;
- latência inter-pico I-III: 1.8 a 2.4 ms;
- latência inter-pico III-V: 1.7 a 2.2 ms;
- latência inter-pico I-V: 3.7 a 4.4 ms;

Para a interpretação dos resultados utilizou-se o critério de Katz (1999), que considera a latência absoluta das ondas I, III e V e a latência interpicos I-III, III-V e I-V para verificar lesões cocleares, do nervo auditivo e do tronco encefálico. Segundo este autor o PEATE é interpretado da seguinte forma:

- déficit auditivo e ausência do PEATE: lesão coclear ou do nervo auditivo ou do tronco encefálico;
- audição normal e ausência do PEATE: lesão nervo auditivo ou do tronco encefálico;

As funções de latência-intensidade são diferentes nas perdas auditivas condutivas e sensorineurais. A perda auditiva condutiva aumenta as latências absolutas de forma geral, enquanto que, em alguns casos, a perda auditiva sensorineural aumenta a latência absoluta da onda V (Katz 1999).

4.3 Análise dos resultados

Os dados foram analisados utilizando estatística descritiva a partir de tabelas.

Resultados

5. Resultados

Pela possibilidade do EOAV com anomalia radial representar uma condição distinta dentro do EOAV, o presente trabalho teve como finalidade principal avaliar uma amostra de indivíduos com esta associação e compará-la com os indivíduos descritos na literatura, cuja documentação permitiu uma adequada coleta de dados.

5.1 Descrição genética-clínica, audiológica, radiológica e tomográfica dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística.

Paciente 1 (Figura 3A-D): sexo masculino, nascido em 1999, de parto cesáreo e a termo, peso 2.930 g (P=10), comprimento 54 cm (P=90).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo. História gestacional sem intercorrências relevantes. Idade materna e paterna na concepção foi de 28 e 25 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia; reconstrução da cavidade orbitária; internação durante o primeiro ano de vida por dificuldades alimentares (uso de sonda nasogástrica dos 6 aos 12 meses); atraso nas aquisições neuromotoras (marcha com apoio aos 2 anos).

Exame físico aos 22 meses: peso 8.570 g ($P<3$), altura 75.6 cm ($P<3$), perímetro cefálico 46 cm ($P=50$). Déficit pôndero-estatural, assimetria de crânio e face em detrimento à esquerda, implantação anômala cabelo região frontal, hipoplasia do ramo mandibular esquerdo, sobrancelha esquerda anômala, microftalmia à esquerda, fissura transforame unilateral à esquerda, fissura Tessier 7 à esquerda, distúrbio de deglutição, microtia tipo III com agenesia de conduto auditivo externo à esquerda, pescoço curto desviado para o lado esquerdo, agenesia de dígito 1 à esquerda. Avaliação cardiológica e renal foi normal. Perda auditiva bilateral. Reavaliações posteriores mostraram atraso nas aquisições motoras e na linguagem.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal em campo livre com reforço visual, aos 3 anos: nível mínimo de resposta de 20 a 45 dBNA.
- Impedanciometria: OD - curva tipo A; OE - não realizada. Pesquisa do reflexo acústico não foi realizada.
- PEATE: OD – na intensidade de 80 dBnHL, latências absolutas das ondas I, III e V e latências dos interpicos I-III, III-V e I-V foram normais; OE - ausência de resposta na intensidade de 100 dBnHL.
- EOAE-T: OD - ausente; OE - não realizada.

Conclusão: perda auditiva sensorineural bilateral.

Tomografia computadorizada de osso temporal: agenesia de conduto auditivo externo, de cavidade timpânica e malformação de Mondini à esquerda.

Tomografia computadorizada de órbitas: cisto colabomatoso em globo ocular esquerdo; cristalino e retina não visualizados; possível hipoplasia do nervo óptico.

RX de coluna e membros superiores (realizado aos 3 anos): fusão de L5. Hipoplasia falange distal do polegar à direita; agenesia do polegar, mão torta com desvio radial e ausência do núcleo de ossificação do hamato e captato à esquerda.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XY.

Figura 3A-D: Aspectos clínicos do paciente 1

Paciente 2 (Figura 4A-D): sexo masculino, nascido em 1986, de parto cesáreo e a termo, peso 3.750 g (P=75), comprimento 51 cm (P=50).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo. História gestacional sem intercorrências relevantes. Idade materna e paterna na concepção foi de 22 e 25 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: 2 episódios de pneumonia, cirurgia cardíaca aos 12 anos, cirurgia ortognática; aquisições neuropsicomotoras foram adequadas.

Exame físico aos 16 anos: peso 60 Kg ($25 < P < 50$), altura 180 cm ($75 < P < 90$), perímetro cefálico 55 cm ($2 < P < 50$). Assimetria de crânio e face em detrimento à esquerda, hipoplasia do ramo mandibular esquerdo, anquilose da articulação temporomandibular, úvula bífida, microtia tipo III à esquerda, hipoplasia do dígito 1 à esquerda, hipospadia, cardiopatia congênita (CIV e estenose valvar pulmonar leve). Perda auditiva unilateral à esquerda. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal limiar: OD - audição normal; OE - perda auditiva sensorineural severa nas frequências baixas e anacusia nas frequências médias e altas.
- Impedanciometria: OD - curva tipo A; OE - não realizada.

- PEATE: OD - na intensidade de 90 dBnHL, latência absoluta das ondas I, III e V e latências interpicos I-III, III-V e I-V foram normais; OE - ausência de resposta na intensidade de 100 dBnHL.
- EOAE-T: OD - presente; OE - não realizada.

Conclusão: OD – audição normal; OE – perda auditiva sensorineural.

Tomografia computadorizada de osso temporal: agenesia do osso temporal com malformação da cavidade glenóide; atresia da caixa timpânica e da cadeia ossicular e anomalia das espiras cocleares (Mondini) à esquerda.

RX de coluna e membros superiores: escoliose. Hipoplasia de polegar à esquerda.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetárias normais.

Cariótipo: 46, XY.

Figura 4A-D: Aspectos clínicos do paciente 2

Paciente 3 (Figura 5A-D): sexo masculino, nascido em 1984, de parto cesáreo e a termo, peso 2.970 g (P=10); comprimento 49 cm (P=10).

Antecedentes gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consangüíneo. História gestacional sem intercorrências relevantes. Idade materna e paterna na concepção foi de 18 e 28 anos, respectivamente.

Antecedentes pessoais e evolução: palatoplastia, septoplastia, correção da polidactilia; aquisições neuropsicomotoras foram adequadas.

Exame físico aos 18 anos: peso 73 Kg ($75 < P < 90$), altura 166 cm (P=10), perímetro cefálico 54 cm ($2 < P < 50$). Assimetria facial em detrimento à direita, frontal amplo, olhos grandes, hipoplasia do ramo mandibular direito, fissura pós-forame completa, microtia tipo I à direita, pescoço curto, polidactilia pré-axial à direita, hipoplasia e camptodactilia do dígito 1 à direita. Hipoplasia pulmonar à esquerda. Perda auditiva bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal limiar: OD - perda auditiva condutiva moderada a profunda; OE - perda auditiva condutiva leve a moderada.
- Impedanciometria: curva tipo B com reflexos contralaterais e ipsilaterais ausentes bilateral.
- PEATE: OD – na intensidade de 100 dBnHL, a latência absoluta das ondas I e III foram ausentes, a latência absoluta da onda V foi normal e as latências interpicos I-III, I-V e III-V foram ausentes; OE – na intensidade de 90 dBnHL, a latência absoluta das ondas I e V foram dentro da normalidade, a latência absoluta da onda III foi

aumentada, a latência dos interpicos I-III e I-V foram dentro da normalidade;

- EOAE-T: ausente bilateral.

Conclusão: OD – perda auditiva mista; OE – perda auditiva condutiva.

Tomografia de osso temporal: agenesia de conduto auditivo externo, cavidade timpânica hipoplásica, malformação de cadeia ossicular e septação incompleta das espiras cocleares (variante de Mondini) à direita. Conteúdo na cavidade timpânica esquerda.

RX de coluna e membros superiores: escoliose, cifose cervical. Camptodactilia de polegar à direita.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XY.

Figura 5A-D: Aspectos clínicos do paciente 3

Paciente 4 (Figura 6A-D): sexo masculino, nascido em 1980, de parto normal após 38 semanas, peso 2.760 g (P=10), comprimento 47 cm (P=3).

Dados gestacionais e familiares: terceiro filho de casal normal e não consanguíneo. Aborto espontâneo da segunda gestação. Idade materna e paterna na concepção foi de 20 e 33 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: alongamento de mandíbula, reconstrução de pavilhão auricular esquerdo; atraso nas aquisições neuromotoras (marcha independente aos 3 anos e 6 meses).

Exame físico aos 7 anos: peso 19.8 Kg (P=10), altura 116 cm ($10 < P < 25$), perímetro cefálico 51.5 cm (P=50). Assimetria de crânio e face em detrimento à direita, alopecia em região parietal à direita, hipoplasia do ramo mandibular direito, limitação do movimento de rotação pescoço, paralisia facial à direita, microtia tipo I com hipoplasia de conduto auditivo externo e apêndice pré-auricular à direita, hipoplasia de dígito 1 à direita. Perda auditiva bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal liminar: OD - anacusia; OE – perda auditiva condutiva leve.
- Impedanciometria: OD - não realizada; OE - curva tipo B com reflexos contralateral direito e ipsilateral esquerdo ausentes.

- PEATE: OD – ausência de resposta na intensidade de 100 dBnHL; OE – na intensidade de 80 dBnHL, a latência absoluta da onda I estava dentro da normalidade, a latência absoluta das ondas III e V foi aumentada e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V estavam dentro da normalidade.
- EOAE-T: OD – não realizada; OE – ausente.

Conclusão: OD – perda auditiva sensorineural; OE – perda auditiva condutiva.

Tomografia computadorizada de osso temporal: agenesia de canal auditivo externo, de cavidade timpânica e conduto auditivo interno à direita; cavidade única abrangendo vestíbulo, canais semicirculares e cóclea à direita.

Tomografia computadorizada cranioencefálica: quarto ventrículo discretamente alargado.

RX de coluna e membros superiores: hipoplasia de polegar à direita; fusão de vértebras cervicais.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XY.

Figura 6A-D: Aspectos clínicos do paciente 4

Paciente 5 (Figura 7A-D): sexo feminino, nascida em 1995, de parto cesáreo e a termo, peso 2.430 g (P=3), comprimento 46 cm (P=3).

Dados gestacionais e familiares: terceira gestação de casal normal e não consanguíneo. Aborto espontâneo da primeira e segunda gestação. Idade materna e paterna na concepção foi de 29 e 45 anos, respectivamente. Primo em primeiro grau com apêndice pré-auricular unilateral.

Antecedentes pessoais e evolução: correção de polidactilia pré-axal e de fissura Tessier 7, remoção do apêndice pré-auricular e cisto dermóide do globo ocular esquerdo, queiloplastia, palatoplastia, adenoamigdalectomia; aquisições neuromotoras foram adequadas.

Exame físico aos 7 anos: peso 19.9 Kg ($10 < P < 25$), altura 118 cm ($25 < P < 50$), perímetro cefálico 51 cm ($50 < P < 98$). Assimetria de face em detrimento à esquerda, hipoplasia do ramo mandibular esquerdo, dermóide epibulbar à esquerda, fissura transforame unilateral à esquerda, fissura Tessier 7 à esquerda, apêndice na linha oro-auricular à esquerda, microtia tipo I à esquerda, hipoplasia do conduto auditivo externo bilateral, pregas palmares simplificadas, hipoplasia ténar e hipoténar bilateral, polidactilia pré-axial e hipoplasia do dígito 1 à esquerda. Avaliação renal foi normal. Perda auditiva bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal liminar: OD - perda auditiva mista leve à moderada;
OE - perda auditiva condutiva de leve à moderada.

- Impedanciometria: não realizada em ambas orelhas.
- PEATE: OD - na intensidade de 80 dBnHL, a latência absoluta das ondas I, III e V foi aumentada e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V foi dentro da normalidade. OE - na intensidade de 90 dBnHL, a latência absoluta das ondas I, III e V foi aumentada e a latência interpicos I-III, III-V e I-V foi dentro da normalidade.
- EOAE-T: OD - ausente; OE - não realizada.

Conclusão: OD – perda auditiva mista; OE – perda auditiva condutiva.

Tomografia computadorizada de osso temporal: conduto auditivo externo hipoplásico com terminação em fundo cego e malformação da cadeia ossicular à esquerda.

RX de coluna e membros superiores: retificação lordose cervical, aumento distância interpedicular na região cervical, escoliose lombar, hipoplasia dos corpos vertebrais L2 e L3. Hipoplasia do 1º metacarpo à direita; hipoplasia do polegar à esquerda; hipoplasia bilateral do rádio; diminuição dos espaços entre 1º e 2º metacarpos bilaterais.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XX.

Figura 7A-D: Aspectos clínicos do paciente 5

Paciente 6 (Figura 8A-D): sexo feminino, nascida em 1990, de parto cesáreo, prematura, peso 2.050 g ($P<3$).

Dados gestacionais e familiares: terceira filha de casal normal e não consanguíneo. História gestacional sem intercorrências relevantes. Idade materna e paterna na concepção foi de 25 e 28 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia, reconstrução de pavilhão auricular direito; atraso nas aquisições neuromotoras (marcha independente aos 18 meses) e atraso de fala.

Exame físico aos 12 anos: peso 23.3 Kg ($P<3$), altura 131 cm ($P<3$), perímetro cefálico 49.5 cm ($2<P<50$). Déficit pondero-estatural, assimetria de crânio e face em detrimento à direita, hipoplasia ramo mandibular direito, pescoço curto, fendas palpebrais oblíquas para cima, fissura transforame bilateral, microtia tipo III com agenesia de conduto auditivo externo à direita, agenesia de dígito 1 à direita. Perda auditiva bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal limiar: OD - perda auditiva condutiva severa; OE - perda auditiva condutiva leve.
- Impedanciometria: OD - não realizada; OE - curva tipo C.
- PEATE: OD – na intensidade de 100 dBnHL, a latência absoluta das ondas I e III foi ausente, a latência absoluta da onda V foi aumentada e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V foram ausentes; OE – na

intensidade de 80 dBnHL a latência absoluta das ondas I, III e V e latências dos interpicos I-II, III-V e I-V foram dentro da normalidade.

- EOAE-T: OD – não realizada; OE - ausente.

Conclusão: OD – perda auditiva mista; OE – perda auditiva condutiva.

Tomografia computadorizada de osso temporal: agenesia de conduto auditivo externo e cavidade timpânica direita; dilatação do vestíbulo e canal semicircular lateral direito. Esclerose de ambas as mastóides.

RX de coluna e membros superiores: escoliose, fusão de C2 e C3, hemivértebra T3 e T4 à esquerda e T5 à direita, fusão de hemivértebras T2 à T3 à esquerda. Agenesia de polegar e hipoplasia de rádio à direita.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XX.

Figura 8A-D: Aspectos clínicos do paciente 6

Paciente 7 (Figura 9A-D): sexo masculino, nascido em 1989, de parto cesáreo e a termo.

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo. História gestacional sem intercorrências relevantes. Idade materna e paterna na concepção foi de 26 e 27 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: válvula de derivação ventrículo peritoneal aos 3 meses, queiloplastia, palatoplastia; leve atraso nas aquisições motoras (marcha independente aos 20 meses).

Exame físico aos 13 anos: peso 32 Kg ($3 < P < 10$), altura 139.5 cm ($P=3$), perímetro cefálico 53 cm ($P=50$). Assimetria de crânio e face em detrimento à direita, hidrocefalia, implantação anômala de cabelo na região frontal, aparente hipertelorismo ocular, estrabismo convergente à direita, ponte nasal alta, hipoplasia de ramo mandibular direito, fissura transforame bilateral, limitação da abertura bucal, microtia tipo II à direita com hipoplasia do canal auditivo externo, apêndice pré-auriculares à direita; limitação supinação-pronação, hipoplasia do antebraço e hipoplasia de dígitos à esquerda. Perda auditiva bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal limiar: OD - anacusia; OE - perda auditiva condutiva leve.

- Impedanciometria: OD - curva tipo As; OE - curva tipo C. Ausência de reflexos contralaterais e ipsilaterais bilateral.
- PEATE: OD – na intensidade de 100 dBnHL, a latência absoluta da onda I e III foi ausente, a latência absoluta da onda V foi dentro da normalidade e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V foi ausente; OE – na intensidade de 80 dBnHL a latência absoluta das ondas I, III e V e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V foram dentro da normalidade.
- EOAE-T: OD - não realizada; OE – ausente.

Conclusão: OD – perda auditiva sensorineural; OE – perda auditiva condutiva.

Tomografia computadorizada de osso temporal: malformação de vestíbulo e canal semicircular lateral, estenose de canal auditivo interno à direita.

Tomografia computadorizada cranioencefálica: normal.

RX de coluna e membros superiores: coluna sem alterações; hipoplasia rádio-ulnar; ossos do carpo anômalos, metacarpos e falanges hipoplásicas à esquerda.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XY.

Figura 9A-D: Aspectos clínicos do paciente 7

Paciente 8 (Figura 10A-D): sexo masculino, nascido em 1997, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3.350 g (P=50), comprimento 49 cm (P=25).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo. História gestacional sem intercorrências relevantes. Idade materna e paterna na concepção foi de 29 anos. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: pneumonia de repetição, queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuromotoras (marcha independente aos 3 anos).

Exame físico aos 5 anos e 6 meses: 15 kg (P=3), altura de 106 cm (P=10), perímetro cefálico de 52 cm (50<P<98). Baixa estatura, fendas palpebrais oblíquas para baixo, cílios longos, microftalmia à esquerda, fissura transforame unilateral à direita, orelhas assimétricas e microtia tipo I bilateral; hipoplasia de antebraço direito com desvio radial da mão; dígito 1 anômalo e hipoplasia acentuada de dígito 2 à direita. Perda auditiva bilateral. Atraso mental leve.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal em campo livre com reforço visual: nível mínimo de resposta de 70 a 80 dBNA.
- Impedanciometria: curva tipo B bilateral.
- PEATE: ausência de respostas bilateral na intensidade de 100 dBnHL.

- EOAE-T: ausente bilateral.

Conclusão: perda auditiva sensorineural bilateral.

Tomografia computadorizada de osso temporal: malformação de Mondini e dilatação de vestíbulos bilateral; opacificação das caixas timpânicas sugerindo processo infeccioso.

Tomografia computadorizada de crânio: normal.

RX de coluna e membros superiores: coluna em alterações; hipoplasia acentuada rádio-ulnar, hipoplasia de metacarpos e falanges 3-5; agenesia do metacarpo 2 e esboço de falanges do dígito 2; dígito 1 trifalângico.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XY.

Figura 10A-D: Aspectos clínicos do paciente 8

Paciente 9 (Figura 11A-D): sexo masculino, nascido em 1997, de parto normal e a termo, peso 2.670 g ($P=3$) e comprimento 48 cm ($3<P<10$).

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo. História gestacional sem intercorrências relevantes. Idade materna e paterna na concepção foi de 25 e 30 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: correção cirúrgica de pálpebra e macrostomia, retirada de apêndices pré-auriculares e faciais; aquisições neuromotoras foram adequadas.

Exame físico aos 5 anos e 4 meses: peso 15.5 kg ($P=3$), altura 100 cm ($P<3$), perímetro cefálico 50 cm ($2<P<50$). Assimetria de crânio e face em detrimento à esquerda, hipoplasia ramo mandibular esquerdo, sinófres, dermoide epibulbar bilateral, epicanto à direita, coloboma palpebral à esquerda, cílios longos, microtia tipo I à direita, microtia tipo III com agenesia de conduto auditivo externo à esquerda, apêndices pré-auriculares e na linha oro-auricular bilateral, hipoplasia de antebraço direito com desvio radial da mão, hipoplasia de dígitos, principalmente do 1. Avaliação cardiológica e renal foi normal. Perda auditiva bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal em campo livre com reforço visual: nível mínimo de resposta de 50-65 dBNA.
- Impedanciometria: OD - curva tipo B; OE - não realizada.

- PEATE: OD – na intensidade de 90 dBnHL, latência absoluta das ondas I, III e V foi aumentada e latência dos interpicos foram normais; OE – ausência de resposta na intensidade de 100 dBnHL.
- EOAE-T: OD – ausente; OE - não realizada.

Conclusão: perda auditiva mista bilateral.

Tomografia computadorizada de osso temporal: alteração óssea sugestiva de displasia fibrosa acometendo o osso temporal e a asa do esfenóide esquerdo; agenesia de conduto auditivo externo à esquerda; malformação bilateral de ouvido médio, sendo mais acentuada à esquerda; malformação de vestíbulos e de canais semicirculares laterais bilateral.

Tomografia computadorizada de crânio: normal

Tomografia computadorizada de órbitas: coloboma bilateral, hipoplasia de nervo óptico à esquerda.

RX de coluna e membros superiores: escoliose congênita, hemivértebra L3 à esquerda, alargamento da distância interpedicular região cervical. Polegar pedunculado, agenesia de rádio, mão torta com desvio radial, ulna encurvada e hipoplásica à direita; clinodactilia de 5º dígito, diminuição da distância entre 1º e 2º metacarpos, hipoplasia e hiperextensão polegar e hipoplasia radial discreta à esquerda.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XY.

Figura 11A-D: Aspectos clínicos do paciente 9

Paciente 10 (Figura 12A-D): sexo feminino, nascida em 1977, de parto cesáreo e a termo, peso 2.850 g ($P=10$), comprimento 47 cm ($3<P<10$).

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal normal e não consanguíneo. História gestacional sem intercorrências relevantes. Idade materna e paterna na concepção foi de 22 e 28 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia, rinoplastia, reconstrução de asa nasal, reconstrução de pavilhão auricular esquerdo, cirurgia ortognática; atraso nas aquisições motoras (marcha independente aos 30 meses).

Exame físico aos 25 anos: peso 43.5 kg ($P<3$), altura 146 cm ($P<3$), perímetro cefálico 56.5 cm ($50<P<98$). Déficit pondero-estatural, assimetria de face em detrimento à esquerda, hipoplasia do ramo mandibular esquerdo; paralisia facial à direita, estrabismo e lagoftalmia à direita, fissura transforame unilateral à direita, microtia tipo I com hipoplasia do conduto auditivo externo à direita, microtia tipo III com agenesia de conduto auditivo externo à esquerda, limitação do movimento de rotação pescoço, hipoplasia de antebraço esquerdo com desvio radial da mão e agenesia de dígito 1; presença apenas de broto do dígito 1 direito. Avaliação cardiológica: dextrocardia. Perda auditiva bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal limiar: OD - perda auditiva mista leve à moderada; OE - perda auditiva mista moderada à severa.
- Impedanciometria: não realizada.
- PEATE: OD – na intensidade de 100 dBnHL, latência absoluta das ondas III e V foi aumentada, a latência do interpico III-V foi dentro da normalidade e a latência absoluta da onda I e ainda, a latência dos interpicos I-III e I-V foram ausentes; OE – ausência de resposta na intensidade de 100 dBnHL.
- EOAE-T: OD - ausente; OE - não realizada.

Conclusão: OD – perda auditiva mista; OE – perda auditiva sensorineural.

Tomografia computadorizada de osso temporal: mastóides não pneumatizadas de ambos os lados. Malformação de cadeia ossicular à direita. Agenesia de conduto auditivo externo, hipoplasia de conduto auditivo interno, malformação de cadeia ossicular, cóclea, canais semicirculares e cavidade timpânica à esquerda.

RX de coluna e membros superiores: fusão de vértebras cervicais e torácicas; bifurcação de ulna, hipoplasia de rádio e agenesia de polegar à direita; agenesia de rádio, hipoplasia de ulna, agenesia de polegar e hipoplasia de metacarpos e de falanges 2-5 à esquerda.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetárias normais.

Cariótipo: 46, XX.

Figura 12A-D: Aspectos clínicos do paciente 10

Paciente 11 (Figura 13A-D): sexo masculino, nascido em 1992, de parto cesáreo e a termo. Peso de 2.550 g ($P<3$), comprimento de 45 cm ($P<3$), perímetro cefálico de 32 cm ($P=2$).

Dados gestacionais e familiares: terceira gestação de casal aparentemente normal e não consangüíneo. Primeira gestação resultou em aborto espontâneo. História gestacional: oligohidrâmnio. Idade materna e paterna na concepção foi de 23 e 31 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: palatoplastia, correção de polidactilia à direita; aquisições neuromotoras adequadas.

Exame físico aos 11 anos: peso de 32.7 Kg ($P=50$), altura de 127 cm ($P<3$), perímetro cefálico de 51 cm ($2<P<50$). Baixa estatura, assimetria de face em detrimento à direita, paralisia facial à direita, pescoço curto, fissura pós-forame completa, micrognatia, glossoptose, hipotonia bucal, microtia tipo II com hipoplasia de conduto auditivo externo à direita, microtia tipo I à esquerda, apêndices pré-auriculares à esquerda, hernia inguinal bilateral, criptorquidia bilateral, dígito 1 direito bífido. Avaliação cardiológica e renal foi normal. Perda auditiva bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal limiar: OD – perda auditiva condutiva moderada à profunda; OE - perda auditiva condutiva moderada à severa.
- Impedanciometria: não realizada.

- PEATE: OD - na intensidade de 100 dBnHL, a latência absoluta da onda V foi aumentada e a latência absoluta das ondas I e III e ainda, a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V foram ausentes; OE - na intensidade de 100 dBnHL, a latência absoluta das ondas I, III e V foi aumentada e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V foram dentro da normalidade.
- EOAE-T: OD - não realizada; OE - ausente.

Conclusão: OD – perda auditiva condutiva bilateral.

Tomografia computadorizada de osso temporal: atresia de condutos auditivos externo, mais acentuado à direita. Malformação de cavidade timpânica bilateral com ausência de ossículos. Vestíbulo aumentado de tamanho.

Tomografia computadorizada de crânio: normal.

RX de coluna e membros superiores: coluna sem alterações; falange distal do dígito 1 bífida à direita.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XY.

Figura 13A-D: Aspectos clínicos do paciente 11

Paciente 12 (Figura 14A-D): sexo feminino, nascida em 2004, de parto cesáreo após 34 semanas de gestação, peso de 1.870 g (P=10), comprimento de 44 cm (P=10).

Dados gestacionais e familiares: terceira gestação de casal aparentemente normal e não consangüíneo. Aborto espontâneo da primeira gestação. Idade materna e paterna na concepção foi de 29 e 28 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: 2 episódios de pneumonia no primeiro mês de vida, queiloplastia, correção de polidactilia pré-axial, palatoplastia, correção de hérnia inguinal, funduplicatura, retirada de apêndice cutâneo pré-auricular; atraso nas aquisições motoras (marcha independente aos 23 meses).

Exame físico aos 8 anos: peso 17.200 g (P<3), altura 122.5 cm (P=25), perímetro cefálico 48.5 cm (P<2). Microcefalia, implantação anômala do cabelo na fronte, assimetria de crânio e face com comprometimento bilateral; hipoplasia do ramo mandibular esquerdo, leucoma de córnea e dermóide epibulbar à esquerda, fissura transforame à esquerda, microtia tipo I com hipoplasia de conduto auditivo externo à direita, microtia tipo III com agenesia de conduto auditivo externo à esquerda, apêndices pré-auriculares bilateral, limitação no movimento do pescoço, estenose de esôfago, hipoplasia tenar e hipotenar bilateral, polidactilia pré-axial e hipoplasia de dígito 1 à esquerda. Perda auditiva sensorineural bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares:**Avaliação audiológica:**

- Audiometria tonal limiar: anacusia bilateral.
- Impedanciometria: não realizada.
- PEATE: ausência de resposta bilateral na intensidade de 100 dBnHL.
- EOAE-T: OD - ausente; OE - não realizada.

Conclusão: perda auditiva sensorineural bilateral.

Tomografia computadorizada de osso temporal: estenose de conduto auditivo externo e interno à direita; agenesia de conduto auditivo externo e orelha média à esquerda; variante de Mondini bilateral.

Ressonância magnética de encéfalo: pequeno lipoma no ápice do tentório.

RX de coluna e membros superiores: fusão de vértebras cervicais; hipoplasia polegar e dígito pré-axial com presença de apenas uma falange à esquerda.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XX.

Figura 14A-D: Aspectos clínicos do paciente 12

Paciente 13 (Figura 15A-D): sexo feminino, nascida em 1996, de parto cesáreo e a termo, peso 2.600 g (P=3).

Dados gestacionais e familiares: quarta gestação de casal normal e não consanguíneo. Aborto espontâneo da primeira gestação. Idade materna e paterna na concepção foi de 26 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: colostomia com 7 dias, dois episódios de pneumonia, correção da fissura lateral, queiloplastia, palatoplastia; leve atraso nas aquisições neuromotoras (marcha independente aos 18 meses).

Exame físico aos 6 anos: peso 14.8 Kg (P<3), altura 102 cm (P<3), perímetro cefálico 49 cm (2<P<50). Baixa estatura, assimetria de crânio e face em detrimento à direita, hipoplasia do ramo mandibular direito, pescoço curto, microtia tipo II à direita, microtia tipo I à esquerda, hipoplasia de conduto auditivo externo bilateral, fissura tranforame bilateral, macrostomia à direita, hipoplasia de dígito 1 à direita, ânus imperfurado. Perda auditiva bilateral. Atraso mental leve.

Exames complementares:

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal liminar: OD - perda auditiva leve à moderada; OE - perda auditiva severa à profunda.
- Impedanciometria: OD – não realizado; OE - curva tipo B e reflexos ipsilaterais ausentes.

- PEATE: OD – ausência de resposta na intensidade de 100 dBnHL; OE – na intensidade de 90 dBnHL, a latência absoluta da onda V foi aumentada e, latência absoluta das ondas I e III e, ainda latências dos interpicos I-III, III-V e I-V foram dentro da normalidade.
- EOAE-T: OD – não realizada; OE - ausente.

Conclusão: OD – perda auditiva sensorineural; OE - perda auditiva condutiva.

Tomografia computadorizada de osso temporal: agenesia de conduto auditivo externo, hipoplasia de conduto auditivo interno, canais semi-circulares e cóclea à direita; malformação de cavidade timpânica e cadeia ossicular bilateral.

RX de coluna e membros superiores: escoliose torácica, cifose cervical, sugestivo de fusão entre T3 e T5, hemivértebra T2, ausência da 12^a costela à esquerda. Hipoplasia de polegar, de metacarpos e falanges à direita; hipoplasia de polegar à esquerda e hipoplasia de rádio bilateral.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XX

Figura 15A-D: Aspectos clínicos do paciente 13

Paciente 14 (Figura 16A-D): sexo feminino, nascida em 1980, de parto cesáreo e a termo.

Dados gestacionais e familiares: primeira filha de casal normal e não consanguíneo. Idade materna e paterna na concepção foi de 15 e 19 anos, respectivamente. Não há casos similares na família.

Antecedentes pessoais e evolução: correção de estrabismo, queiloplastia, palatoplastia; aquisições neuropsicomotoras foram adequadas.

Exame físico aos 21 anos: peso 47 kg ($3 < P < 10$), altura 152 cm ($3 < P < 10$), perímetro cefálico 53 cm ($P = 50$). Assimetria de face em detrimento à direita, hipoplasia do ramo mandibular direito, coloboma de pálpebra superior e inferior à direita, fissura transforame bilateral, fissura Tessier 7 e de asa nasal à direita, microtia tipo I à direita, apêndices pré-auriculares bilaterais; hipoplasia de antebraço direito com desvio radial da mão, agenesia de dígito 1 e hipoplasia de dígitos 2-5; hipoplasia e implantação rebaixada do dígito 1 e camptodactilia do dígito 5 à esquerda. Perda auditiva bilateral. Inteligência normal.

Exames complementares

Avaliação audiológica:

- Audiometria tonal liminar: OD - perda auditiva mista moderada à profunda; OE - perda auditiva sensorineural leve.
- Impedanciometria: OD - curva tipo Ad e reflexos contralaterais e ipsilaterais ausentes; OE - curva tipo A com reflexos contralateral ausentes e ipsilateral presentes.

- PEATE: OD - na intensidade de 90 dBnHL, a latência absoluta da onda V foi aumentada, a latência absoluta da onda I e III foi ausente e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V foram ausentes; OE - na intensidade de 80 a latência absoluta das ondas I, III e V e a latência dos interpicos I-III, III-V e I-V foram dentro da normalidade.
- EOAE-T: ausente bilateral.

Conclusão: OD – perda auditiva mista; OE – perda sensorineural.

Tomografia computadorizada de osso temporal: esclerose de ambas as mastóides.

RX de coluna e membros superiores: escoliose na região lombar, cifose cervical. Agenesia de polegar e rádio, mão torta com desvio radial, ulna hipoplásica e encurvada à direita; redução dos espaços entre o 1º e 2º metacarpos, hipoplasia do polegar e do rádio à esquerda.

Avaliação hematológica: séries eritrocitária, leucocitária e plaquetária normais.

Cariótipo: 46, XX.

Figura 16A-D: Aspectos clínicos do paciente 14

5.2 Razão sexual dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial

A razão sexual dos indivíduos da presente casuística e da casuística da literatura consta na Tabela 3. Observa-se que 57.1% dos indivíduos da presente casuística são do sexo masculino e, 42.9%, do sexo feminino. Considerando a casuística da literatura, observa-se que 54.2% dos indivíduos são do sexo masculino e, 42.9% do sexo feminino. Em relação à casuística total, a razão sexual foi 1:1.

TABELA 3 - Razão sexual dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

	Sexo			
	Masculino		Feminino	
	freqüência	Porcentagem	freqüência	Porcentagem
Presente casuística	8/14	57.1%	6/14	42.9%
Casuística da literatura	11/24	54.2%	13/24	42.9%
Casuística total	19/38	50.0%	19/38	50.0

5.3 Idade dos pais na época da concepção dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

A idade dos pais na época da concepção dos indivíduos da presente casuística e da casuística da literatura está descrita na Tabela 4. Não se observou aumento da média da idade materna e paterna, na presente casuística, quando comparados com os valores para a população norte-americana (25.9 e 28.7 anos, respectivamente; Jones et al 1975). Na casuística da literatura, tanto a média da idade materna quanto da idade paterna encontravam-se aumentadas. Em relação à casuística total (n=38) observou-se que a média da idade paterna estava aumentada em relação à população norte-americana.

TABELA 4 – Média da idade dos pais na época da concepção dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística

	Média da idade materna (anos)	Média da idade paterna (anos)
Presente casuística	24.1	28.7
Casuística da literatura	28.6	36.5
Média total	26.35	32.6

5.4 Estudo antropométrico dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

Importante citar que dados antropométricos não foram mencionados em alguns dos indivíduos da presente casuística e não foram descritos em alguns dos indivíduos da casuística da literatura.

Os dados antropométricos dos indivíduos da presente casuística e da casuística da literatura estão descritos na Tabela 5.

Observou-se que, dos indivíduos da presente casuística, 41.7% (5 de 12 indivíduos) apresentaram peso ao nascimento igual ou abaixo do percentil 3 e, 30% (3 de 10 indivíduos) tiveram comprimento ao nascimento menor ou igual ao percentil 3. Ao exame físico, peso igual ou abaixo do percentil 3 foi observado em 50% (7 de 14 indivíduos) e, comprimento igual ou abaixo do percentil 3 em 42.8% (6 de 14 indivíduos).

Considerando os indivíduos da casuística da literatura, 27.8% (5 de 18 indivíduos) apresentaram peso ao nascimento igual ou abaixo do percentil 3 e, 50% (3 de 6 indivíduos) tiveram comprimento ao nascimento igual ou abaixo do percentil 3. Ao exame físico peso igual ou abaixo do percentil 3 foi relatado em 60% (3 de 5 indivíduos) e, comprimento igual ou abaixo do percentil 3 em 33.3% (2 de 6 indivíduos).

Em relação à casuística total, observa-se déficit pôndero-estatural pós-natal.

TABELA 5 – Dados antropométricos dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

	Ao nascimento				Ao exame físico			
	Peso ≤ 3		Comprimento ≤ 3		Peso ≤ 3		Altura ≤ 3	
	f	P	f	P	f	P	f	P
Presente casuística	5/12	41.7%	3/10	30.0%	7/14	50.0%	6/14	42.9%
Casuística da literatura	5/18	27.8%	3/6	50.0%	3/5	60.0%	2/6	33.3%
Casuística total	10/30	33.3%	6/16	37.5%	10/19	52.6%	8/20	40.0%

$\leq$: menor ou igual; f: frequência; P: porcentagem.

5.5 Achados clínicos dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

A Tabela 6 mostra os achados clínicos presentes nos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial da presente casuística e da casuística da literatura.

Anomalias auriculares, radiais e perda auditiva estavam presentes em 100% (n=14) dos indivíduos da presente casuística. Outros achados clínicos observados foram: assimetria de face (92.8%); hipoplasia do ramo mandibular (92.8%); fissura de lábio e/ou palato (85.7%); malformação de orelha interna (78.6%); malformação de orelha média (78.6%); apêndices pré-auriculares (42.8%); anomalia de coluna vertebral (71.4%) e cardiopatia (50%). Anomalias menos freqüentemente observadas foram anomalias pulmonares, genitais e anais.

Considerando a casuística da literatura (24casos), malformação de orelha externa e anomalia radial foram descritas em 100% dos casos. Sinais clínicos comumente relatados foram: assimetria facial (79.2%); hipoplasia do ramo mandibular (75%); dermóide epibulbar (41.7%); fissura de lábio e/ou palato (33.3%); apêndice pré-auricular (62.5%); malformações de orelha média (50%); malformação de orelha interna (75%); perda auditiva (85.7%); anomalia de coluna vertebral (75%) e cardiopatia (85.7%).

Analisando o total de indivíduos (n=38), observa-se que, além das malformações envolvendo orelha externa, eixo radial e perda auditiva, assimetria facial; malformação de orelha interna; hipoplasia mandibular; anomalias de coluna vertebral foram comumente observados.

TABELA 6 – Frequência dos achados clínicos dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da

Achados clínicos	Presente casuística		Casuística da literatura		Casuística total	
	frequência	Porcentagem	frequência	Porcentagem	frequência	Porcentagem
Alopécia	1/14	7.1%	1/24	4.2%	2/38	5.3%
Assimetria de face	13/14	92.8%	19/24	79.2%	32/38	84.2%
Hipoplasia do ramo mandibular	13/14	92.8%	18/24	75.0%	31/38	81.6%
Microftalmia	2/14	14.3%	2/24	8.3%	4/38	10.5%
Dermóide epibulbar	3/14	21.4%	10/24	41.6%	13/38	34.2%
Coloboma palpebral	2/14	14.3%	5/24	20.8%	7/38	18.4%
FL(P)	12/14	85.7%	8/24	33.3%	20/38	52.6%
Fissura lateral (Tessier 7)	4/14	28.6%	2/24	8.3%	6/38	15.8%
Insicivo central único	1/14	7.1%	1/24	4.2%	2/38	5.3%
Apêndice oro-auricular	2/14	14.3%	2/24	8.3%	4/38	10.5%
Apêndice pré-auricular	6/14	42.8%	15/24	62.5%	21/38	55.3%
Malformação de OEX	14/14	100.0%	24/24	100.0%	38/38	100.0%
Malformação de OM	11/14	78.6%	2/4	50.0%	13/18	72.2%
Malformação de OI	11/14	78.6%	3/4	75.0%	14/18	77.8%
Perda auditiva	14/14	100.0%	6/7	85.7%	20/21	95.2%
Anomalia de coluna vertebral	10/14	71.4%	18/24	75.0%	28/38	73.7%
Anomalia radial	14/14	100.0%	24/24	100.0%	38/38	100.0%
Anomalia de SNC	2/6	33.3%	6/9	66.7%	8/15	53.3%
Anomalia cardíaca	2/4	50.0%	12/14	85.7%	14/18	77.8%
Anomalia renal	0/3	0.0%	9/14	64.3%	9/17	52.9%
Anomalia genital	2/8	25.0%	1/11	9.0%	3/19	15.8%
Anomalia anal	1/14	7.1%	3/24	12.5%	4/38	10.5%

literatura.

FL(P): fissura de lábio com ou sem palato; OEX: orelha externa; OM: orelha média; OI: orelha interna; SNC: sistema nervoso central.

5.6 Comprometimento craniofacial dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

5.6.1 Lateralidade

Dados referentes ao envolvimento craniofacial dos indivíduos da presente casuística encontram-se na Tabela 7. Considerando a presente casuística, observa-se que o acometimento craniofacial unilateral foi o mais freqüente, estando presente em 57.1% (8 de 14 indivíduos). Destes, 62.5% (5 de 8 indivíduos) tiveram o lado direito envolvido, enquanto que 37.5% (3 de 8 indivíduos) tiveram o lado esquerdo envolvido. Envolvimento craniofacial bilateral foi observado em 42.8% (6 de 14 indivíduos).

Dados referentes à casuística da literatura mostraram que o acometimento craniofacial unilateral foi, também, o mais freqüente e foi relatado em 83.3% (20 de 24 indivíduos). Destes, 55% (11 de 20 indivíduos) tiveram envolvimento do lado direito e 35% (7 de 20 indivíduos), do lado esquerdo. Lateralidade do acometimento craniofacial não foi especificada em dois dos 20 indivíduos. Acometimento craniofacial bilateral foi descrito em 16.7% (4 de 24 indivíduos).

Analisando o total de indivíduos (n=38), observa-se que acometimento unilateral é o mais freqüente e, preferivelmente, o lado direito está envolvido.

TABELA 7 – Acometimento craniofacial dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

	Acometimento unilateral						Acometimento bilateral	
	Lado direito		Lado esquerdo		Lado não definido		f	P
	f	P	f	P	f	P		
Presente casuística	5/8	62.5%	3/8	37.5%			6/14	42.9%
Casuística da literatura	11/20	55.0%	7/20	35.0%	2/28	7.1%	4/24	16.7%
Casuística total	16/28	57.1%	10/28	35.7%	2/28	7.1%	10/38	26.3%

f: frequência; P: porcentagem

5.6.2 Tipos de fissura

Os tipos de fissura observados nos indivíduos da presente casuística e da casuística da literatura encontram-se na Tabela 8. Considerando a presente casuística, fissura de lábio com ou sem palato foi observada em 64.2% (9 de 14 indivíduos); fissura de palato em 21.4% (3 de 14 indivíduos) e fissura lateral em 28.6% (4 de 14 indivíduos). Analisando os dados referentes à casuística da literatura, fissura de lábio com ou sem palato foi descrita em 16.7% (4 de 24 indivíduos); fissura de palato em 16.7% (4 de 24 indivíduos) e, fissura Tessier 7 em 8.3% (2 de 24 indivíduos).

Do total de indivíduos, observa-se que a fissura de lábio com ou sem palato é a mais freqüente.

TABELA 8 - Tipos de fissura presente nos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial da presente casuística e da casuística da literatura.

	Tipos de fissura					
	FL(P)		FP		FL (Tessier 7)	
	f	P	f	P	f	P
Presente casuística	9/14	64.3%	3/14	21.4%	4/14	28.6%
Casuística da literatura	4/24	16.7%	4/24	16.7%	2/24	8.3%
Casuística total	13/38	34.2%	7/38	18.4%	6/38	15.8%

FL(P): fissura de lábio com ou sem palato; FP: fissura de palato; FL: fissura lateral; f: frequência; P: porcentagem

5.6.3 Tipos de microtia e envolvimento estrutural de orelha média e interna

Dados referentes ao tipo de microtia e, ao envolvimento estrutural de orelha média e/ou interna da presente casuística e da casuística da literatura estão relacionados na tabela 9.

Considerando a presente casuística, observa-se microtia em 20 das 28 orelhas. Microtia tipo I foi observada em 50% das orelhas (10 das 20 orelhas); microtia tipo II em 15% (3 das 20 orelhas) e microtia tipo III, em 35% (7 das 20 orelhas). Das 10 com microtia tipo I, 20% tiveram malformações de orelha média; 30% de orelha interna e 40%, de orelha média e interna. Das 3 com microtia tipo II, 33.3% tiveram malformação de orelha média; 33.3% de orelha interna e 33.3%, de orelha média e interna. Das 7 com microtia tipo III, 14,3% tiveram malformação de orelha média e 85.7%, de orelha média e interna. Malformação de orelha média e/ou interna não foi observada em 1 das 20 com microtia.

Analisando a casuística da literatura, malformações de orelha externa foram descritas em 28 das 48 orelhas. Microtia tipo I foi descrita em 54.1% (16 das 28 orelhas); microtia tipo II em 7.1% (2 das 28 orelhas); microtia tipo III em 14.3% (4 das 28 orelhas); anotia em 7.1% (2 das 28 orelhas) e, tipo não especificado em 14.3% (4 de 28 orelhas). Avaliação estrutural de orelha média e interna foi realizada em 5 das 48 orelhas. Das 5 orelhas avaliadas, malformação de orelha média foi relatada em 1 orelha (20%); malformação de

orelha interna em 3 orelhas (60%) e, malformação de orelha média e interna em 1 orelha (20%).

Quando considerado o total de orelhas com microtia ($n=46$), o tipo I foi o mais freqüente, seguido do tipo III.

TABELA 9 – Tipos de microtia e envolvimento estrutural de orelha média e/ou interna dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

		Tipos de microtia								Anomalias estruturais de orelha média e/ou interna							
		Tipo I		Tipo II		Tipo III		Anotia		NR	OM		OI		OM+OI		
		LD	LE	LD	LE	LD	LE	LD	LE		LD	LE	LD	LE	LD	LE	
Presente casuística																	
Paciente 1						+										+	
Paciente 2						+										+	
Paciente 3	+														+		
Paciente 4	+										+						
Paciente 5		+										+					
Paciente 6					+										+		
Paciente 7			+										+				
Paciente 8	+	+											+	+			
Paciente 9	+					+									+	+	
Paciente 10	+					+					+				+		
Paciente 11		+	+												+	+	
Paciente 12	+					+							+			+	
Paciente 13				+	+						+				+		
Paciente 14	+																
f (%)	10/20 (50%)		3/20 (15%)		7/20 (35%)					4/19 (21%)		4/19 (21%)		11/19 (57.9%)			
Casuística da literatura																	
Caso 4		+												+			
Caso 5					+										+		
Caso 21	+	+									+						
Caso 22	+	+											+	+			
Outros casos	6	4	1	2	1	2	2		4								
f (%)	10/28 (35.7%)		3/28 (10.7%)		3/28 (10.7%)		2/28 (7.1%)		4/28 (14.3%)	1/5 (20%)		3/5 (60%)		1/5 (20%)			
freqüência total	20/48		6/48		10/48		2/28		4/28	5/24		7/24		12/24			
Porcentagem	41.7%		12.5%		20.8%		7.1%		14.3%	20.8%		29.2%		50.0%			

NR: não referido; OM: orelha média; OI: orelha interna; LD: fado direito; LE: lado esquerdo; f: frequência; +: presente.

5.6.4 Tipos de anomalias estruturais de orelha média e/ou interna

Dados referentes às anomalias de orelha média e/ou interna dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, encontram-se nas tabelas 10 e 11.

Considerando a presente casuística e a casuística total observa-se que, dentre as 15 orelhas com malformação de orelha média, malformação de cadeia ossicular foi a mais freqüente. Em relação às anomalias de orelha interna, observadas nos indivíduos da presente casuística, a malformação de Mondini foi a mais comum.

TABELA 10 – Tipos de malformações de orelha média dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

Orelha média								
	Malformação de cadeia ossicular		Agenesia de cadeia ossicular		Hipoplasia/agenesia de cavidade timpânica		MNR	
	f	P	f	P	f	P	f	P
Presente casuística	8/15		3/15		7/14	50.0%		
Casuística da literatura			1/2	50.0%			1/2	50.0%
Casuística total	8/14	57.1%	4/16	25.0%	7/14	50.0%	1/2	50.0%

MNR: malformação não referida; f: frequência; P: porcentagem.

TABELA 11 – Tipos de malformações de orelha interna dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

Orelha interna										
	Vestíbulo anormal		Malformação de CSC		Malformação de cóclea		Displasia de Mondini		MNR	
	f	P	f	P	f	P	f	P	f	P
Presente casuística	4/15	26.7%	5/15	33.3%	2/15	13.3%	6/15	40.0%		
Casuística da literatura					2/4	50.0%			2/4	50.0%
Casuística total	4/15	26.7%	5/15	33.3%	4/19	21.0%	6/15	40.0%	2/4	50.0%

CSC: canais semicirculares; MNR: malformação não referida; f: frequência; P: porcentagem.

5.6.5 Tipos de perda auditiva

Considerando a presente casuística e a casuística da literatura, dados referentes ao tipo de perda auditiva estão na tabela 12.

Em relação à presente casuística, perda auditiva foi detectada em 27 das 28 orelhas. Do total de orelhas, 20 apresentaram microtia, sendo que perda auditiva foi detectada em todas estas e, o tipo mais freqüente foi o sensorioneural, observado em 55% das orelhas (11 das 20 orelhas).

Perda auditiva foi relatada em 85.7% das orelhas (12 das 14 orelhas avaliadas) da casuística da literatura.

Tabela 12 – Tipos de perda auditiva dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

	Perda auditiva condutiva		Perda auditiva mista		Perda auditiva sensorioneural		Perda auditiva não definida		Audição normal	
	f	P	f	P	f	P	f	P	f	P
Presente casuística	8/28	28.6%	6/28	21.4%	13/28	46.4%			1/28	3.6%
Casuística da literatura	3/14	21.4%	1/14	7.1%			8/14	57.1%	2/14	14.3%
Casuística total	11/42	26.2%	7/42	16.7%	13/28	46.4%	8/14	57.1%	3/42	7.1%

f: freqüência; P: porcentagem

5.6.6 Correlação entre o tipo de perda auditiva e os diferentes tipos de microtia

Em relação a presente casuística, das 10 orelhas com microtia tipo I, 40% (4 de 10 orelhas) apresentaram perda auditiva mista e, 40% (4 de 10 orelhas) apresentaram perda auditiva sensorineural. Das 3 orelhas com microtia tipo II, perda auditiva condutiva foi observada em 66.7% das orelhas (2 das 3 orelhas). Das 7 orelhas com microtia tipo III, 85.7% das orelhas (6 das 7 orelhas) apresentaram perda auditiva sensorineural (Tabela 13).

Dados da casuística da literatura não permitiram correlação entre o tipo de perda auditiva e os diferentes tipos de microtia.

TABELA 13 – Correlação entre o tipo de perda auditiva e os diferentes tipos de microtia dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística.

Indivíduos	Perda auditiva condutiva		Perda auditiva mista		Perda auditiva sensorineural		Audição normal	
	f	P	f	P	f	P	f	P
Microtia tipo I	2/7	28.6%	4/7	57.1%	4/13	30.8%		
Microtia tipo II	1/7	14.3%			1/13	7.7%		
Microtia tipo III			1/7	14.3%	6/13	46.2%		
Orelhas sem microtia	4/7	57.1%	1/7	14.3%	2/13	15.4%	1/8	12.5%

f: frequência; P: porcentagem

5.7 Alterações radiais dos indivíduos, da presente casuística e da casuística da literatura, com EOAV associado à anomalia radial

Defeitos radiais foram observados em 21 dos 28 membros superiores dos indivíduos da presente casuística. Destes, o mais comum foi a hipoplasia de polegares (28.6% dos membros). Das diversas combinações envolvendo polegar, rádio e ulna, a mais comum foi a hipoplasia de polegar com hipoplasia radial. Em relação à casuística da literatura, agenesia de polegar foi observada em 45.8% dos membros (Tabela 14).

TABELA 14 – Envolvimento radial dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

	Envolvimento de dígito 1 (hipoplasia/agenesia de dígito 1, dígito 1 trifalângico, polidactilia pré- axial)		Envolvimento dígito 1 + envolvimento do rádio		Envolvimento dígito 1 + envolvimento de rádio e ulna	
	f	P	f	P	f	P
Presente casuística	9/21	42.8%	6/21	28.6%	6/21	28.6%
Casuística da literatura	17/28	50.0%	6/28	21.4%	5/28	17.9%
Casuística total	26/49	59.2%	12/49	24.5%	11/49	22.4%

f: frequência; P: porcentagem

5.8 Correlação entre acometimento craniofacial e alterações radiais dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

Dos 8 indivíduos, da presente casuística, com acometimento unilateral de face 62.5% (5 dos 8 indivíduos) tiveram acometimento ipsilateral de membros; 25% (2 dos 8 indivíduos) acometimento bilateral e 12.5% (1 dos 8 indivíduos), acometimento contralateral. Dos 6 indivíduos com envolvimento facial bilateral, 66.7% (4 dos 6 indivíduos), tiveram envolvimento bilateral de membros e 33.3% (2 dos 6 indivíduos), envolvimento unilateral (Tabela 15).

Em relação à casuística da literatura, dos 20 indivíduos com acometimento facial unilateral, 66.7% (12 dos 18 indivíduos) apresentaram envolvimento ipsilateral de membros superiores; 27.8% (5 dos 18 indivíduos) envolvimento contralateral e 16.7% (3 dos 18 indivíduos), envolvimento bilateral. Os indivíduos com envolvimento bilateral de face (4 casos) tiveram envolvimento unilateral de membros superiores (Tabela 15).

TABELA 15 - Correlação entre acometimento craniofacial e alterações radiais dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial, da presente casuística e da casuística da literatura.

		Envolvimento unilateral de face		Envolvimento bilateral de face	Envolvimento unilateral de membro superior		Envolvimento bilateral de membros superiores	Envolvimento ipsilateral de face/membros superiores		Envolvimento contralateral de face/membros superiores
		lado direito	lado esquerdo		lado direito	lado esquerdo		lado direito	lado esquerdo	
Presente casuística	f	5/14	3/14	6/14	4/14	3/14	7/14	3/14	1/14	1/14
	P	35.7%	21.4%	42.8%	28.8%	21.4%	50%	21.4%	7.14%	7.14%
Casuística da literatura	f	11/22	7/22	4/22	11/24	10/24	3/24	7/24	5/24	5/24
	P	50.0%	31.8%	18.2%	45.8%	41.6%	12.5%	29.2%	20.8%	20.8%
Casuística total	f	16/36	10/36	10/36	16/38	13/38	10/38	10/38	6/38	6/38
	P	44.4%	27.8%	27.8%	41.2%	34.2%	26.3%	26.3%	15.8%	15.8%

f: frequência; P: porcentagem.

Discussão

6. DISCUSSÃO

EOAV é caracterizado por envolvimento de grau variável, uni ou bilateral, de estruturas craniofaciais e, ainda, de anomalias de coluna vertebral. Desde MHF, considerada como quadro leve dentro do espectro, até formas graves envolvendo, além das estruturas craniofaciais, outras estruturas extracranianas foram descritas (Cohen et al 1989). Esta extrema variabilidade levou alguns autores a considerarem a possibilidade de que microtia e/ou apêndices pré-auriculares isolados representassem expressão menor deste complexo (Cohen et al 1989, van den Ende et al 1993). Os mecanismos patogénéticos envolvidos tem sido assunto controverso e, para explicá-los, diferentes teorias foram propostas (Poswillo 1973, Cohen et al 1989, Salvado et al 2003); porém, até o momento, nenhum agente causal definitivo pôde ser estabelecido. Tem sido postulado que a SG represente um defeito da blastogênese (Opitz e Faith 1969) e que poderia ser atribuída à interferência na migração das células do pólo cefálico da crista neural (Opitz e Utkus 2001). Entretanto, dano localizado não explica os casos com envolvimento multisistêmico, onde vários campos de desenvolvimento são acometidos.

O EOAV associado à anomalia radial é uma condição dentro do EOAV e envolve, principalmente, primórdios do 1º e 2º arcos branquiais e dos membros. Levantamento de literatura mostrou defeito radial em indivíduos com o EOAV, considerado, pela maioria dos autores, como parte deste espectro (Gorlin et al 1963, Mandelcorn et al 1971, Sugiura 1971, Bowen et al 1971,

Hodes et al 1981, Wilson 1983, Wilson e Barr 1983, Lessick et al 1991, van Bever et al 1992, Johnson et al 1996, Ewart-Toland 2000, Miura et al 2001, Wang et al 2002, Pane et al 2004, Öner et al 2004) e, considerado por outros, como anomalia associada (Moeschler e Clarren 1982).

No presente trabalho, a razão sexual dos indivíduos com EOAV e anomalia radial, da presente casuística, foi comparada com a da casuística da literatura. Em ambas as situações, não houve desvio da razão sexual (Tabela 3).

O EOAV com anomalia radial, tanto no presente trabalho, como quando comparado aos 24 casos da literatura pertinente, não mostrou desvio da razão sexual. Este dado difere do descrito em EOAV sem anomalia radial, onde a razão sexual é de 3:2 (Wilson e Barr 1983, Rollnick et al 1987, Salvado et al 2003).

Em relação aos possíveis fatores etiológicos, mesmo considerando ambas as casuísticas, não se pode estabelecer um agente causal. Na presente casuística, não se observou consanguinidade parental, recorrência familiar, alterações citogenéticas, ou exposição a fatores teratogênicos. Já na casuística da literatura, recorrência familiar compatível com modelo de herança autossômico dominante, foi descrita por Moeschler e Clarren (1982), enquanto que, a consanguinidade parental, referida por Öner et al (2004), pode ser um achado ocasional. Relatos de filhos de mães diabéticas com EOAV e anomalia radial (Ewart-Toland 2000, Wang et al 2002) sugerem possível relação causal com diabetes materno. A análise conjunta dos indivíduos da presente casuística e da casuística da literatura (Tabela 4), mostra que a idade paterna encontra-se aumentada em relação à população normal norte-americana,

sugerindo que a etiologia do EOAV com anomalia radial pode, em alguns casos, ser decorrente de mutações de genes dominantes ocorridas pela idade paterna avançada (Karp 1980). No entanto, a análise, de todos os dados referidos acima mostra que a etiologia do EOAV e anomalia radial é heterogênea.

A análise dos dados antropométricos (Tabela 5) dos indivíduos (presente casuística e casuística da literatura) mostra que houve alta ocorrência de déficit pôndero-estatural pós-natal, e que este deve fazer parte do espectro clínico do EOAV com anomalia radial.

Em relação à frequência dos sinais clínicos avaliados nos indivíduos da presente casuística observou-se que, em sua maioria, são concordantes com os descritos nos indivíduos da literatura (Tabela 6). Excetuando-se malformação de orelha externa e anomalia radial, sinais de referência para a pesquisa, outros achados como assimetria facial, hipoplasia do ramo mandibular, malformação de orelha interna, perda auditiva, e anomalia de coluna vertebral, observados em mais de 70% dos indivíduos, são relevantes no EOAV com anomalia radial. Outros sinais como apêndices pré-auriculares (55.3% da casuística total) e fissura de lábio com ou sem palato (52.6% da casuística total) devem, pela sua frequência, ser considerados como parte do espectro clínico. Achados clínicos craniofaciais como Tessier 7 e apêndice oro-auricular, embora observados com frequência menor no EOAV com anomalia radial, também representam manifestações comuns no EOAV. Da mesma forma, anomalias oculares como dermóide epibulbar, coloboma de pálpebra superior, comuns no EOAV (Rollnick e Kaye 1983, Cohen et al 1989, van den Ende 1993) encontram-se com menor frequência tanto na presente casuística,

quanto na casuística da literatura. Microftalmia, foi um achado observado no indivíduo 1 da presente casuística. Caso semelhante, com anoftalmia e anomalias de 1º e 2º arcos branquiais, foi descrito na literatura, apresentando mutação no gene GLI2 (Rahimov et al 2006). A associação de anoftalmia com anomalias de 1º e 2º arcos branquiais direciona para que esta mutação seja investigada em indivíduos que apresentem pelo menos um destes campos de desenvolvimento envolvidos.

Em relação às anomalias de orelhas, na presente casuística, microtia tipo I e tipo III foram as mais freqüentes e apresentaram alta incidência de anomalias estruturais de orelha interna (Tabela 11), mostrando que a gravidade da malformação da orelha externa não prediz as anomalias estruturais da orelha interna. Estes dados sugerem que microtia tipo I e tipo III, no EOAV e anomalia radial, podem estar relacionados com a anomalia estrutural de orelha interna, reforçando a premissa de que o agente causal esteja também envolvido em etapas similares da diferenciação da vesícula ótica. Em relação à casuística da literatura, 4 dos 24 indivíduos foram submetidos à investigação quanto à presença de anomalias de orelha média e interna. Em 4 das 8 orelhas avaliadas (50.0%), observou-se anomalia estrutural de orelha interna em 3. A documentação destes casos não permitiu relacionar esta alteração com o tipo de microtia; porém, a alta incidência de anomalia estrutural de orelha interna foi concordante com o da presente casuística. Estes achados mostram que o envolvimento de orelha interna é manifestação clínica relevante no EOAV com anomalia radial. Cabe ressaltar que anomalia de orelha interna foi referida em 36% dos indivíduos, com SG, estudados por Bisdas et al (2005).

Em nossa casuística, a perda auditiva foi detectada em todos os indivíduos (Tabela 12). Em apenas uma (sem microtia) das 28 orelhas a audição era normal. Perda auditiva sensorineural foi a mais freqüente nas orelhas com microtia tipo I e tipo III e, a perda auditiva condutiva, nas orelhas com microtia tipo II e em orelhas sem microtia (Tabela 13). Estes achados mostram que o tipo de microtia não é preditivo para o tipo de perda auditiva. É possível que nos indivíduos 3, 6 e 7, da presente casuística, sem microtia e com perda auditiva condutiva, a fissura de palato justifique a perda auditiva (Bzock 2004). Embora a literatura não forneça detalhe quanto ao tipo de anomalia auricular e de perda auditiva nos indivíduos com EOAV e anomalia radial, a alta freqüência de perda auditiva descrita (9 de 10 indivíduos avaliados, audiologicamente) é significativa. Estes dados e, ainda, a alta freqüência de perda auditiva sensorineural, na presente casuística, sugerem que esta é um achado audiológico comum no EOAV com anomalia radial.

Considerando as manifestações clínicas dos pacientes com EOAV e anomalia radial, ficou evidente que a expressividade fenotípica desta condição é extremamente variável. Envolvimento unilateral de face foi mais freqüentemente observado no lado direito (Tabela 7), achado este concordante com os relatados nos indivíduos com EOAV com ou sem anomalia radial (Rolnick et al 1987, Gorlin et al 2001). Fenótipo facial unilateral leve (casos 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 14) e bilateral (casos 8, 9, 10, 11, 12 e 13) estavam igualmente representados e em número significativamente maior que unilateral grave (caso 1). Nos casos com envolvimento bilateral, houve diferença na expressividade das anomalias. Estes achados poderiam ser justificados pela teoria do hematoma (Poswillo 1973), onde o autor mostrou correlação direta entre a

extensão e duração do hematoma com a gravidade das malformações resultantes. Este autor comentou, ainda, que a ruptura da anastomose de um dos lados pode levar à queda da pressão sangüínea que, indiretamente, protege o lado oposto de um dano subsequente ou, então, ocorrendo ruptura vascular, esta pode ser de menor intensidade, explicando as assimetrias das anomalias craniofaciais. Estudo com camundongos transgênicos mostraram que o primeiro evento patogênético da MHF é a ruptura vascular da região dorsal do 2º arco branquial e que mutação no loco do *Hfm* (cromossomo 10) pode ser o fator causal da MHF (Otani et al 1991, Naora et al 1994). Pela possibilidade de mecanismo patogênético comum, investigação da região homóloga a este loco, em humanos, deve ser incentivada.

Das alterações envolvendo o eixo radial (Tabela 14), a hipoplasia de dígito 1 foi a mais freqüente. Polidactilia pré-axial, polegar trifalângico, agenesia de polegar, hipoplasia ou agenesia de rádio, hipoplasia ou agenesia de ulna ocorreram em diferentes combinações. Considerando o envolvimento craniofacial e o envolvimento de membros superiores, a correlação mais freqüentemente observada foi envolvimento ipsilateral à direita (ambas as casuísticas). Embora o envolvimento preferencial do lado direito da face seja reconhecido na MHF e suas variantes (Rollnick et al 1987, Gorlin et al 2001), não há, por outro lado, estudos em relação à concordância entre o envolvimento de face e de membros. Em relação à divergência da vascularização direita/esquerda para face e membros, as artérias carótida e braquial têm origens independentes no lado esquerdo, enquanto que no lado direito emergem de um tronco comum (o braquicefálico) (Moore e Persaud 1998). Este fato poderia justificar o envolvimento ipsilateral direito.

Atualmente, o conhecimento em relação às assimetrias direita/esquerda, não só das anomalias esqueléticas como, também, das assimetrias envolvendo o sistema cardiocirculatório, tem-se ampliado. A associação de cardiopatia congênita com anomalias de 1º e 2º arcos branquiais e com anomalias do eixo radial, no presente trabalho e nos indivíduos relatados na literatura (Tabela 6), indica uma possível associação entre estes campos de desenvolvimento, apontando para um mecanismo patogênético comum. O mais aceito é o que compreende os defeitos de assimetria embrionária usualmente envolvendo o campo cardíaco. Este fato decorre de que os defeitos da lateralidade cardíaca ocorrem, quase sempre, associados a defeitos de lateralidade em um ou mais órgãos, indicando que as perturbações causais ocorrem em uma etapa antes do início da organogênese (Ramsdell 2005). A linha média é o campo de desenvolvimento embrionário mais primitivo na embriogênese humana, em torno do qual se estabelece a simetria/assimetria na organogênese normal. O estabelecimento da posição normal dos órgãos depende de genes, gradientes e moléculas sinalizadoras. Nos mecanismos de assimetria, dano em qualquer uma destas etapas, resultará em fenótipos diversos (Ramsdell 2005). A associação de anomalias compreendendo diferentes campos – face, membros e cardíaco – reforçam a idéia temporal de desenvolvimento, quando os campos, embora politópicos, estão relativamente próximos. Esses dados sugerem base patogênética comum para as associações que envolvem assimetria embrionária, como no presente trabalho.

Anomalias relacionadas ao sistema cardiovascular, trato urinário e sistema nervoso central têm sido observadas em indivíduos com EOAV com ou sem anomalia radial. A não avaliação efetiva destes sistemas, tanto na

presente casuística quanto na da literatura, impede uma conclusão sobre a real frequência destas anomalias no EOAV com anomalia radial. Mesmo em relação ao EOAV, não há na literatura, estudos direcionados a estes sistemas, mas a ocorrência destas anomalias tem se mostrado importante (Rollnick e Kaye 1983, Cohen et al 1989, van den Ende 1993, Poon et al 2002). Diante destes dados, investigação destes sistemas torna-se fundamental em indivíduos que apresentam o EOAV com anomalia radial.

Ânus imperfurado, observado no indivíduo 13, da presente casuística, e descrito em 3 indivíduos com EOAV e anomalia radial (van Bever et al 1992, Moeschler e Clarren 1982, Wang et al 2002), embora raro neste grupo de indivíduos, representa um achado importante ao se considerar o quadro como um todo, devido à similaridade clínica com a STB. Descrição de uma família com três gerações de indivíduos afetados, onde o diagnóstico inicial foi SG, após o nascimento de uma criança que apresentava, ainda, ânus imperfurado e anomalia radial, o diagnóstico de STB passou a ser considerado. Importante salientar que anomalia radial estava presente em outro indivíduo afetado desta família (Jonhson et al 1996). Como mutação no gene SALL1 causa STB (Albrecht et al, 2004), investigação molecular poderia auxiliar no esclarecimento diagnóstico. Pela sobreposição clínica das duas condições (EOAV com anomalia radial e STB), mesmo frente a indivíduos com EOAV e anomalia radial que não apresentem ânus imperfurado, mutação no gene SALL1 deve ser excluída. Outras condições como: síndrome Nager, síndrome radial-renal, síndrome Okihiro, síndrome Holt-Oram, displasia facioauricularadial, anemia de Fanconi e associação VACTERL apresentam

sobreposição de sinais clínicos com o EOAV e anomalia radial e devem ser diferenciadas.

Os dados do presente trabalho mostraram que o EOAV com anomalia radial caracteriza uma síndrome de padrão de recorrência e de etiologia desconhecida dentro do EOAV, envolvendo os primórdios dos 1º e 2º arcos branquiais (uni ou bilaterais) e dos membros. Achados particulares a esta condição foram anomalia de orelha interna e perda auditiva, principalmente sensorineural.

Considerando o fato de que alguns casos com o EOAV associado à anomalia radial foram descritos em filhos de mães diabéticas e, ainda, que há alto risco para malformações em crianças de mães com diabetes gestacional ou diabetes pré-existente (Martinez-Frias 1994, Wang et al 2002), atenção especial deve ser dada ao controle da glicemia materna.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

Através do estudo clínico-genético e audiológico dos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial da presente casuística (40% de toda literatura), através da comparação entre ambas, estabelecemos que:

1. a síndrome do EOAV com anomalia radial pode, sem dúvida, ser definida como uma síndrome de padrão de recorrência, sem desvio da razão sexual, de etiologia desconhecida com envolvimento principal dos campos referentes aos arcos branquiais, e orelha interna;
2. perda auditiva sensorineural faz parte do espectro, sinalizando o envolvimento precoce das estruturas da orelha interna;
3. causas embriopáticas representada, principalmente, pelo diabetes materno e causas hereditárias, sugeridas pela idade paterna avançada, podem ser especuladas como fatores causais;
4. envolvimento de outros sistemas é comum, sendo o cardíaco o mais freqüentemente acometido;
5. microtia tipo I e tipo III são as mais freqüentes neste grupo de indivíduos e estão relacionadas com a alta freqüência de malformações de orelha interna, podendo ser um indicador para avaliação mais criteriosa de perda auditiva sensorineural;
6. a gravidade da anomalia de orelha externa não prediz anomalia estrutural de orelha interna e o tipo de perda auditiva;

7. pela similaridade clínica desta condição com a STB, análise molecular, de mutação no gene SALL1, deve ser incentivada nos indivíduos com o EOAV com anomalia radial, pois este pode ser um gene candidato e o EOAV ser uma forma alélica;
8. a investigação da mutação no gene GLI2 deve ser incentivada em indivíduos com EOAV com anomalia radial pela presença desta em indivíduos com anoftalmia e anomalias de 1º e 2º arcos branquiais;
9. a realização de avaliações audiológicas e radiológicas são de extrema importância em indivíduos com esta condição, a fim de, através de condutas terapêuticas específicas propiciar, a estes indivíduos, melhores condições para o desenvolvimento global e, principalmente, para o desenvolvimento da linguagem.

Aconselhamento genético

8. ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O estabelecimento diagnóstico de uma determinada condição é essencial para determinar o curso do aconselhamento genético; no entanto, nem sempre a etiologia ou o modelo de herança é conhecido. Assim o aconselhamento genético adequado estará na dependência da fase em que se encontra o processo de delineamento sindrômico de determinada condição. O EOAV com anomalia radial representa um quadro distinto, de padrão de recorrência, que se encontra em fase inicial de delineamento. Até o momento, tem sido considerado como parte do EOAV, condição esta, etiologicamente heterogênea. Dos casos descritos que apresentavam comprometimento radial em associação ao EOAV, possível relação com diabetes materno foi sugerida em 4 casos e recorrência familiar compatível com herança autossômica dominante, em 2 casos. É possível que, para alguns casos, a idade paterna avançada esteja relacionada à mutação dominante para o fenótipo EOAV com anomalia radial. Diante do exposto podemos considerar:

- na presença de fator teratogênico (diabetes materno), o risco de recorrência para outro afetado é da ordem de 3%;
- para casos esporádicos, o risco de recorrência para outro afetado é da ordem de 3%.

Referências bibliográficas

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albrecht B, Liebers M, Kohlhase J. Atypical phenotype and intrafamilial variability associated with a novel SALL1 mutation [Letter]. *Am J Med Genet* 2004; 125A:102-4.

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

Allanson J (1995) apud Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. New York: Oxford university press; 1995. p. 92-5.

Aouchiche M, Boyer R, Nouar A. Caryotypy results in Goldenhar's syndrome. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1972; 85:57-69.

Avon SW, Shively JL. Orthopaedic manifestations of Goldenhar syndrome. *J Pediatr Orthop* 1988; 8:683-6.

Azevedo MF, Vieira RM, Vilanova LCP. *Desenvolvimento auditivo de crianças normais e de alto risco*. São Paulo: Plexus; 1995.

Bamforth JS, Machin GA. Severe hemifacial microsomia microsomia and absent right pharyngeal arch artery derivatives in a 19-week-old fetus. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1996;30:227-45.

Bartholinus T (1964) apud Grabb WC. The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1965; 36:485-508.

Bassila MK, Goldberg R. The association of facial palsy and/or sensorineural hearing loss in patients with hemifacial microsomia. *Cleft Palate J* 1989; 26:287-91.

Basson, C. T.; Bachinsky, D. R.; Lin, R. C.; Levi, T.; Elkins, J. A.; Soultis, J. et al. Mutations in human cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nature Genet* 1997; 15: 30-5.

Beck AE, Hudgins L, Hoyme HE. Autosomal dominant microtia and ocular colooma: new syndrome or an extension of the oculo-auriculo-vertebral syndrome? *Am J Med Genet* 2005; 134A:359-62.

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.

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

Blanck C, Kohlhase J, Engels S, Burfeind P, Engel W, Bottani A, et al. Three novel SALL1 mutations extend the mutational spectrum in Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet* 2000; 37:303-7.

Bock RH. Case of epibulbar dermolipoma with unilateral facial malformation in an uniovular twin. *Ophthalmologica* 1951; 122:86-90.

Boles DJ, Bodurtha J, Nance WE. Goldenhar complex in discordant monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet* 1987; 28:103-9.

Bowen DI, Collum LM, Rees DO. Clinical aspects of oculo-auriculo-vertebral dysplasia. *Br J Ophthalmol* 1971; 55:145-54.

Brady AF, Winter RM, Wilson LC, Tatnall FM, Sheridan RJ, Garret C. Hemifacial microsomia, external auditory canal atresia, deafness and Mullerian anomalies associated with acro-osteolysis: a new autosomal recessive syndrome? *Clin Dysmorphol* 2002; 11:155-61.

Brandão GR. *Características audiológicas de indivíduos com sinais clínicos de síndrome Velocardiofacial* [dissertação] Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais. Universidade de São Paulo; 2002.

Brosco KC. *Perfil audiológico de indivíduos portadores da síndrome de Goldenhar* [dissertação] Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais. Universidade de São Paulo; 2001.

Burck U. Genetic aspects of hemifacial microsomia. *Hum Genet* 1983; 64:291-6.

Bzoch KR. *Communicative disorders related to cleft lip and palate*, 5th ed. Texas: pro-ed; 2004.

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

Carvalho GJ, Song CS, Vargervik K, Lalwani AK. Auditory and facial nerve dysfunction in patients with hemifacial microsomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:209-12.

Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86:9-14.

Chen LT, Chang ML. Oculoauriculovertebral spectrum in an infant of diabetic mother. *Acta Paediatr Taiwan* 2004;45:346-9.

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.

Cohen MM Jr. Variability versus "incidental findings" in the first and second branchial arch syndrome: unilateral variants with anophthalmia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7:103-8.

Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J* 1989; 26:276-86.

Cohen MM Jr. *The child with multiple birth defects*, 2nd ed. New York: Oxford university press; 1997.

Connor JM, Fernandez C. Genetic aspects of hemifacial microsomia. *Hum Genet* 1984; 68:349.

Converse JM, Coccato PJ, Becker M, Wood-Smith D. On hemifacial microsomia. The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1973; 51:268-79.

Cordier J, Stricker M, Reny A, Raspiller A. Discordant Franceschetti-Goldenhar syndrome in 2 monozygotic twins. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol* 1970; 30:321-8.

Correa EM. *Embriologia e Histologia Fonoaudiológica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2002.

Cousley RR. Diagnosis of hemifacial microsomia. *Dent Update* 1993;20:416-9.

Curran JP, Al-Salihi FL, Allderice PW. Partial deletion of the long arm of chromosome E-18. *Pediatrics* 1970; 46:721-9.

David DJ, Mahatumarat C, Cotter RD. Hemifacial microsomia: a multisystem classification. *Plast REcontr Surg* 1987; 80:525-33.

Derbent M, Orun UA, Varan B, Mercan S, Yilmaz Z, Sahin FI, Tokel K. A new syndrome within the oculo-auriculo-vertebral spectrum: microtia, atresia of the external auditory canal vertebral anomaly, and complex cardiac defects. *Clin Dysmorphol* 2005; 14:27-30.

Dreyer SD, Zhou L, Machado MA, Horton WA, Zabel B, Winterpacht A, Lee B. Cloning, characterization, and chromosomal assignment of the human ortholog of murine Zfp-37, a candidate gene for Nager syndrome. *Mammalian Genome* 1998; 9: 458-62.

Dyggve HV, Mikkelsen M. Partial deletion of the short arms of a chromosome of the 4-5 group (Denver). *Arch Dis Child* 1965; 40:82-5.

Ebbesen F, Petersen W. Goldenhar's syndrome: discordance in monozygotic twins and unusual anomalies. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:685-7.

Essen-Moller E (1929) apud Harding AE, Hall CM, Baraitser M. Autosomal dominant asymmetrical radial dysplasia, dysmorphic facies and conductive hearing loss (facioauriculoradial dysplasia). *J Med Genet* 1982; 19:110-15.

Ewart-Toland A, Yankowitz J, Winder A, Imagire R, Cox VA, Aylsworth A, Golabi M. Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers. *Am J Med Genet* 2000; 90:303-9.

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

Feingold M, Baum J. Goldenhar's syndrome. *Am J Dis Child* 1978; 132:136-8.

Feniman MR. *Emissão otoacústica evocada por click em indivíduos com audição normal* [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1993.

Figueroa AA, Pruzansky S. The external ear, mandible and other components of hemifacial microsomia. *J Maxillofac Surg* 1982; 10:200-11.

Figueroa AA, Friede H. Craniovertebral malformations in hemifacial microsomia. *J Craniofac Genet Dev Biol (suppl)* 1985; 1:167-78.

Furimsky M, Wallace VA. Complementary Gli activity mediates early patterning of the mouse visual system. *Dev Dyn* 2005. (press)

Gabrielle O, Bonifazi V, Offidani AM, Cellini A, Coppa GV, Giorgi PL. Description of a patient with difficult nosological classification: Goldenhar syndrome or Townes-Brocks syndrome? *Minerva Pediatr* 1993; 45:459-62.

Garavelli L, Viridis R, Donadio A, Sigorini M, Banchini G, Balestrazzi P, Fryns JP. Oculo-auriculo-vertebral spectrum in Klinefelter syndrome. *Genet Couns* 1999; 10:321-4.

Gattaz G, Cerruti VQ. O uso do registro de emissões otoacústicas evocadas para triagem auditiva em neonatos de risco para deficiência auditiva. *Rev Paul Pediatr* 1994; 12:291-4.

Gibson JN, Sillence DO, Taylor TK. Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome. *J Pediatr Orthop* 1996; 16:344-49.

Goldenhar M. Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille, en particulier le syndrome dermoïde epibulbaire – appendices uriculaires – fistula auris congenita et ses relations avec la dysostose mandibulofacial. *J Genet Hum* 1952; 1:243-52.

Gómez-García A, Vargas-Torcal F, Paya-Abad EA. Goldenhar syndrome. Discordance in monozygotic twins. *An Esp Pediatr* 1984; 20:400-2.

Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral dysplasia. *J Pediatr* 1963; 63:991-9.

Gorlin RJ, Pindborg J. *Syndromes of head and neck*, 1st ed. New York: McGraw-Hill; 1964.

Gorlin RJ, Pindborg J, Cohen MM Jr. *Syndrome of the head and neck*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1976.

Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM. *Syndromes of the head and neck*, 4th ed. New York: Oxford university press; 2001.

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

Greenberg F, Herman G, Stal S, Gruber H, Ledbetter DH. Chromosome abnormalities associated with facio-auriculo-vertebral dysplasia. Paper present at the *Clinical Genetic Conference*, Minneapolis, MN, July; 1987.

Grix A. Malformations in infants of diabetic mothers. *Am J Med Genet* 1982; 13:131-7.

Gustavson EE, Chen H. Goldenhar syndrome, anterior encephalocele and aqueductal stenosis following fetal primidone exposure. *Teratology* 1985; 32:13-7.

Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362:735-43.

Hathout EH, Elmendorf E, Batley J. Hemifacial microsomia and abnormal chromosome 22. *Am J Med Genet* 1998; 76:71-3.

Heimann K. Contribution on the clinical aspects of the Goldenhar syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1968; 152:686-92.

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.

Herrmann J, Opitz JMA. Dominant inherited first arch syndrome. *Birth Defects Original Article Series*. 1969; 5:110-2.

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

Hodes ME, Gleiser S, DeRosa GP, Yune HY, Girod DA, Weaver DD, Palmer CG. Trisomy 7 mosaicism and manifestations of Goldenhar syndrome with unilateral radial hypoplasia. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1981; 1:49-55.

Hon C, Ma ES, Au WY. A patient with anophthalmia, hemifacial microsomia, and hemoglobin anti-Lepore. *Ann Hematol* 2005; 84:623-4.

Hoo JJ, Lorenz R, Fischer A, Fuhrmann W. Tiny interstitial duplication of proximal 7q in association with a maternal paracentric inversion. *Hum genet* 1982:113-6.

Horgan JE, Padwa BL, LaBrie RA, Mulliken JB. OMENS-Plus: analysis of craniofacial extracraniofacial anomalies in hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craiofac J* 1995; 32:405-12.

Jerger J, Jerger S. (1980) apud Paparella MM, Shumrik DA. *Otolaryngology* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1980.

Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol* 1970; 92:311-24.

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

Johnson JP, Fineman RM. Branchial arch malformations in infants of diabetic mothers: two case reports and a review. *Am J Med Genet* 1982; 13:125-30.

Johnson JP, Poskanzer LS, Sherman S. Three-generation family with resemblance to Townes-Brocks syndrome and Goldenhar/oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet* 1996; 61:134-9.

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

Jones KL, Smith DW, Harvey MA, Hall BD, Quan L. Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *J Pediatr* 1975; 86:84-8.

Karp LE. Older fathers and genetic mutations. *Am J Med Genet* 1980; 7:405-6.

Katz J. *Tratado de audiologia clínica*, 4^a ed. São Paulo: Manole; 1999.

Kaye CI, Rollnick BR, Hauck WW, Martin AO, Richtsmeier JT, Nagatoshi K. Microtia and associated anomalies: statistical analysis. *Am J Med Genet* 1989; 34:574-8.

Kaye CI, Martin AO, Rollnick R, Nagatoshi K, Israel J, Hermanoff M, Tropera B, Richtsmeier JT, Morton NE. Oculoauriculovertebral anomaly: segregation analysis. *Am J Med Genet* 1992; 913-17.

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.

Kirke DK. Goldenhar's syndrome: two cases of oculo-auriculo-vertebral dysplasia occurring in full-blood Australian Aboriginal sisters. *Aust Paediatr J* 1970; 6:213-4.

Kita D, Munemoto S, Ueno Y, Fukuda A. Goldenhar's syndrome associated with occipital meningoencephalocele--case report. *Neurol Med Chir* 2002; 42:354-5.

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

Kobrynski L, Chitayat D, Zahed L, McGregor D, Rochon L, Brownstein S et al. Trisomy 22 and facioauriculovertebral (Goldenhar) sequence. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 46: 68-71

Kohlhase J, Wischermann A, Reichenbach H, Froster U, Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet* 1998; 18:81-3.

Kohlhase J, Taschner PE, Burfeind P, Pasche B, Newman B, Blanck C et al. Molecular analysis of SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64:435-45.

Krause U. The syndrome of Goldenhar affecting two siblings. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1970; 48:494-9.

Kumar A, Friedman JM, Taylor GP, Patterson MWH. Pattern of cardiac malformation in oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Méd Genet* 1993; 46:423-6.

Kushnick T, Colondrillo M. 49,XXXXY patient with hemifacial microsomia. *Clin Genet* 1975; 7:442-8.

Lambert PR, Dodson EE. Congenital malformations of the external auditory canal. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29:741-60.

Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CL, Fernhoff PM, Grix AW, Lott IT, Richard JM. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313:837-41.

Ladekarl S. Combination of Goldenhar's syndrome with the Cri-Du-Chat syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1968; 46:605-10.

Lauritzen C, Munro IR, Ross RB. Classification and treatment of hemifacial microsomia. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1985; 19:33-9.

Lemmerling MM, Vanzielegheem BD, Mortier GR, Dhooge IJ, Kunnen MF. Unilateral semicircular canal aplasia in Goldenhar's syndrome. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:1334-6.

Lessick M, Vasa R, Israel J. Severe manifestations of oculoauriculovertebral spectrum in a cocaine exposed infant. *J Med Genet* 1991; 28:803-4.

Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, Wilson DI, Curtis AR, Yi CH et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nat Genet* 1997; 15:21-9.

Lin HJ, Owens TR, Sinow RM, Fu PC, DeVito A, Beall MH, Lachman RS. Anomalous inferior and superior venae cavae with oculoauriculovertebral defect:

review of Goldenhar complex and malformations of left-right asymmetry. *Am J Med Genet* 1998; 75:88-94.

Livingston G. Congenital ear abnormalities due to thalidomide. *Proc R Soc Med* 1965; 58:493-7.

Luce EA, McGibbon B, Hoopes JE. Velopharyngeal insufficiency in hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg* 1977; 60:602-6.

Mandelcorn MS, Merin S, Cardarelli J. Goldenhar's syndrome and phocomelia. Case report and etiologic considerations. *Am J Ophthalmol* 1971; 72:618-21.

Manfré L, Genuardi P, Tortorici M, Lagalla R. Absence of the common crus in Goldenhar syndrome. *Am J Neuroradiol* 1997; 18:773-5.

Mansour AM, Wang F, Henkind P, Goldberg R, Shprintzen R. Ocular findings in the facioauriculovertebral sequence (Goldenhar-Gorlin syndrome). *Am J Ophthalmol* 1985; 100:555-9.

Martinelli P, Maruotti GM, Agangi A, Mazzairelli LL, Bifulco G, Paladini D. Prenatal diagnosis of hemifacial microsomia and ipsilateral cerebellar hypoplasia in a fetus with oculoauriculovertebral spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:199-201.

Menon V, Chaudhuri Z, Saxena R. An optic nerve hypoplasia and coloboma in a patient with hemifacial microsomia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004; 41:238-40.

Meira CP. *Influência das alterações auditivas sensório-neurais na interpretação do potencial evocado auditivo de tronco encefálico* [dissertação] Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais. Universidade de São Paulo; 2002.

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.

Mendelberg A, Ariel I, Mogle P, Arad I. Tracheo-esophageal anomalies in the Goldenhar anomalad. *J Med Genet* 1985; 22:149-50.

Meurman Y. Congenital microtia and meatal atresia; observations and aspects of treatment. *Arch Otolaryngol* 1957; 66:443-63.

Milani D, Selicorni A. Right pulmonary agenesis with ipsilateral microtia: a new laterality association or part of the oculoauriculovertebral spectrum? *Prenat Diagn* 2002; 22:1053-54.

Miura M, Sando I, Takasaki K, Haginomori S, Hirsch BE. Histopathologic study of temporal bone and eustachian tube in oculoauriculovertebral spectrum. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:922-27.

Moeschler J, Clarren SK. Familial occurrence of hemifacial microsomia with radial limb defects. *Am J Med Genet* 1982; 12:371-75.

Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.

Moore KL, Persaud TVN. *Before we are born*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998.

Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet* 1992; 44:425-428.

Naora H, Kimura M, Otani H, Yokoyama M, Koizumi T, Katsuki M, Tanaka O. Transgenic mouse model of hemifacial microsomia: cloning and

characterization of insertional mutation region on chromosome 10. *Genomics* 1994; 23:515-9.

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

Nellhaus G apud Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation. Genetic, embryologic and clinical aspects* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1976.

Northern JL, Downs MP. *Audição em crianças*. 3^a ed. São Paulo: Manole; 1989.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson - Genética Médica*. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

Oner N, Basaran ON, Yalcin O, Vatansever U, Acunas B. A newborn infant with left diaphragm agenesis, radial aplasia and preauricular appendices. *Clin Dysmorphol* 2004; 13:59-60.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Opitz JM Faith GC. Visceral anomalies in a infant with the Goldenhar syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1969; 5:104-5.

Opitz JM. The developmental field concept in clinical genetics. *BDOAS* 1979; 8:107-11.

Opitz JM. The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr* 1982; 101:85-89.

Opitz JM of Helena, Montana, [personal communication, 1987] apud Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J* 1989; 26:276-86.

Opitz JM, Utkus A. Comments on biological asymmetry. *Am J Med Genet* 2001; 101:359-69.

Otani H, Tanaka O, Naora H, Yokoyama M, Nomura T, Kimura M, Katsuki M. Microtia as an autosomal dominant mutation in a transgenic mouse line: a possible animal model of branchial arch anomalies. *Anat Anz* 1991; 172:1-9.

Ozdemir O, Arda K, Turhan H, Tosun O. Goldenhar's syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002; 10:297-9

Pane M, Baranello G, Battaglia D, Donvito V, Carnevale F, Stefanini MC, Guzzetta F, Mercuri E, Bertini E. Severe abnormalities of the pons in two infants with Goldenhar syndrome. *Neuropediatrics* 2004; 35:234-8.

Papp Z, Gardo S, Walawska J. Probably monozygotic twins with discordance for Goldenhar syndrome. *Clin Genet* 1974; 5:86-90.

Parving A. Progressive hearing loss in Goldenhar's syndrome. *Scand Audiol* 1978; 7:101-3.

Pashavan H, Pinsky L, Fraser FC. Hemifacial microsomia – oculo-auriculo-vertebral dysplasia. A patient with overlapping features. *J Med Genet* 1970; 7:185-8.

Perez Alvarez F, Martinez Santana S, Sin Opi JM, Huerta Rodriguez J, Liern Caballero M. Asymmetrical otocraniofacial syndrome (hemifacial microsomia) in discordant monozygotic twins. Otologic aspects. *An Esp Pediatr* 1984; 21:769-73.

Pierpoint MEM, Moller JM, Gorlin RJ, Edward JE. Congenital cardiac, pulmonary and vascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia. *Pediatr Cardiol* 1982; 2:297-302.

Poon CC, Meara JG, Heggie AAC. Hemifacial microsomia: use of the OMENS-PLUS classification at the Royal Children's Hospital of Melbourne. *Plas Reconstr Surg* 2003; 111: 1011-18.

Poonawalla HH, Kaye CL, Rosenthal IM, Pruzansky S. Hemifacial microsomia in a patient with Klinefelter syndrome. *Cleft Palate J* 1980; 17:194-6.

Poswillo D. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973; 35:302-28.

Poswillo D. Otomandibular deformity: pathogenesis as a guide to reconstruction. *J Maxillofac Surg* 1974; 2:64-72.

Poswillo D. Mechanism and pathogenesis of malformation. *Br Med Bull* 1976; 32:59-64.

Poswillo D of London, England, [personal communication, 1987] apud Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J* 1989; 26:276-86.

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

Pruzansky S. Not all dwarfed mandibles are alike. *Birth Defects* 1969; 1:120-9.

Quayle SA, Copeland KC. 46,XX gonadal dysgenesis with epibulbar dermoid. *Am J Med Genet* 1991; 40:75-6.

Rahimov F, Ribeiro LA, Miranda E, Richieri-Costa A, Murray JC. GLI2 mutations: How wide is the phenotype? *Am J Med Genet* 2006. (press)

Ramsdell AF. Left-right asymmetry and congenital cardiac defects: Getting to the heart of the matter in vertebrate left-right axis determination. *Dev Biol* 2005; 1:1-20.

Rapin I, Ruben RJ. Patterns of anomalies in children with malformed ears. *Laryngoscope* 1976; 86:1469-1502.

Regenbogen L, Godel V, Goya V, Goodman RM. Further evidence for an autosomal dominant form of oculoauriculovertebral dysplasia. *Clin Genet* 1982; 21:161-7.

Robinson LK, Hoyme HE, Edwards DK, Jones KL. Vascular pathogenesis of unilateral craniofacial defects. *J Pediatr* 1987; 111:236-9.

Rodriguez JI, Palácios J, Lapunzina P. Severe axial anomalies in the oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) complex. *Am J Méd Genet* 1993; 47:69-74.

Rollnick BR, Kaye CI. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. *Am J Med Genet* 1983; 15:233-53.

Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet* 1987; 26:361-75.

Rollnick BR. Oculoauriculovertebral anomaly: variability and causal heterogeneity. *Am J Med Genet Suppl* 1988; 4:41-53.

Rosendal T. Aplasia-hypoplasia of the otic labyrinth after thalidomide. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1965; 20:225-36.

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.

Saller DN Jr, Mullins Keene CL, Raffel LJ, Kostrubiak IS, Sun CC. Prenatal diagnosis of severe hydrocephalus in a case of hemifacial microsomia. *Am J Med Genet (suppl)*. 1988; 43:989.

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 d'une observation familiale de syndrome de Franceschetti-Goldenhar. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1963; 64:705-7.

Scholtz AW, Fish JH, Kammen-Jolly K, Ichiki H, Hussel B, Kreczy A, Schrott-Fisher A. *Otology e Neuratology* 2001; 22:501-5.

Schroeter C, Jahrig K, Weinke I. A new case of pentasomy X. *Helv Paediatr Acta* 1980; 35:233-41.

Schweckendiek W, Hillig U, Kruse E, Rodeck G, Wendt GG. HMC syndrome in identical twins. *Hum Genet* 1976; 33:315-8.

Setzer ES, Ruiz-Castaneda N, Severn C, Ryden S, Frias JL. Etiologic heterogeneity in the oculoauriculovertebral syndrome. *J Pediatr* 1981; 98:88-90.

Shokeir MHK. The Goldenhar syndrome: a natural history. *Birth Defects* 1977; 13:67-83.

Shprintzen RJ, Croft CB, Berkman MD, Rakoff SJ. Velopharyngeal insufficiency in the facio-auriculo-vertebral malformation complex. *Cleft Palate J* 1980; 17:132-7.

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

Singer SL, Haan E, Slee J, Goldblatt J. Familial hemifacial microsomia due to autosomal dominant inheritance. Case reports. *Aust Dent J* 1994; 39:287-91.

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. 3a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1982.

Soltan HC, Holmes LB. Familial occurrence of malformations possibly attributable to vascular abnormalities. *J Pediatr* 1986; 108:112-4.

Spina M (1962) apud Zerbin EJ. *Clinica Cirúrgica Alipio Corrêa Netto*. 3ª ed. São Paulo: Sarvier; 1974. p.307-8.

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. [Letter] *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.

Stanojevic M, Stipoljev F, Koprčina B, Kurjak A. Oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) spectrum associated with pericentric inversion 9: coincidental finding or etiologic factor? *J Craniofac Genet Dev Biol* 2000; 20:150-4.

Stoll C, Roth MP, Dott B, Bigel P. Discordance for skeletal and cardiac defect in monozygotic twins. *Acta Genet Med Gemellol* 1984; 33:501-504.

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

Sugiura Y. Congenital absence of the radius with hemifacial microsomia, ventricular septal defect and crossed renal ectopia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7:109-16.

Sujansky E, Smith AC, Peakman DC, McConnell TS, Baca P, Robinson A. Familial pericentric inversion of chromosome 8. *Am J Med Genet* 1981; 10:229-35.

Summitt R. Familial Goldenhar syndrome. *Birth Defects Original Article Series* 1969; 5:106-9.

Sutphen R, Galan-Gomez E, Cortada X, Newkirk PN, Kousseff BG. Tracheoesophageal anomalies in oculoauriculovertebral (Goldenhar) spectrum. *Clin Genet* 1995; 48: 66-71.

Tanner JM, Whitehouse RH apud Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation. Genetic, embryologic and clinical aspects* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1976.

Terhaar B. Oculo-auriculo-vertebral dysplasia (Goldenhar's syndrome). Concordant in identical twins. *Acta Med Genet* 1972; 21:116-24.

Tessier P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and laterofacial clefts. *J Max-Fac Surg* 1976; 4:69-92.

Townes PL, Brocks ER. Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot and ear anomalies. *J Pediatr* 1972; 81:321-6.

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

van Bever Y, van den Ende JJ, Richieri-Costa A. Oculo-auriculo-vertebral complex and uncommon associated anomalies: report on 8 unrelated Brazilian patients. *Am J Med Genet* 1992; 44:683-90.

van den Ende JJ, van Bever Y, Richieri-Costa. The OAV-spectrum and associated anomalies in 77 patients. *Rev Brasil Genet* 1993; 16: 811-7.

van Meter TD, Weaver DD. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and the CHARGE association: clinical evidence for a common pathogenetic mechanism. *Clin Dysmorphol* 1996; 5:187-96.

Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB. The OMEMS classification of hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J* 1991; 28:68-77.

Wan J, Meara JG, Kovanlikaya A, Nelson MD, Don D. Clinical, radiological, and audiological relationships in hemifacial microsomia. *Ann Plast Surg* 2003; 51:161-6.

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; 141:611-7.

Wells MD, Phelps PD, Michaels L. Oculo-auriculo-vertebral dysplasia. A temporal bone study of a case of Goldenhar's syndrome. *J Laryngol Otol* 1983; 97:689-96.

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

Wilson GN. Cranial defects in the Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet* 1983; 14:435-43.

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

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.

Zelante L, Gasparini P, Castriota Scanderbeg A, Dimitri L, Criconia M, Gorlin RJ. Goldenhar complex: a further case with uncommon associated anomalies. *Am J Med Genet* 1997; 69:418-21.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, portador do RG nº _____, residente à Rua (Av.) _____, nº _____, na cidade de _____, Estado de _____, (**responsável*** pelo (a) menor _____, matriculado (a) no HRAC com o nº _____), **autorizo** sua participação na pesquisa de Título: “Avaliação genética-clínica e audiológica de indivíduos portadores de anomalias de 1º e 2º arcos branquiais associadas à anomalia radial”, realizada por Siulan Vendramini - CRB 31558/01-D, sob orientação da Profa. Dra. Maria Leine Guion de Almeida - CRM 30253.

Declaro ter sido esclarecido quanto ao objetivo da referida pesquisa que inclui o estudo genético-clínico de pacientes portadores do espectro óculo-aurículo-vertebral associado à anomalia radial e avaliação audiológica, com o intuito de se realizar o diagnóstico e prover meios para o aconselhamento genético adequado. Declaro, ainda, ter sido informado quanto à realização de exames subsidiários [cariótipo, raios-X, tomografia de crânio e/ou osso temporal e outros] que se fizerem necessários e de documentação fotográfica.

Estou ciente de que minha participação é voluntária e que dela posso desistir a qualquer momento, sem explicar os motivos e sem comprometer o meu tratamento no Hospital. Declaro que estou de acordo com os termos desta pesquisa e autorizo, por meio deste, a realização das avaliações acima citadas e a divulgação científica dos resultados e documentação fotográfica, mantendo sempre a identidade do paciente em sigilo.

Bauru, ____ / ____ / ____

Assinatura do Paciente (ou responsável)

* em caso de menor de idade [< 21 anos]

Nome da pesquisadora responsável: Siulan Vendramini, CRB 01335/01

Endereço Institucional: Rua Silvío Marchione, 3-20, Bauru-SP, CEP 17.012-900

Telefone: [14] 235.8022

ANEXO 2 – Protocolo genético-clínico para indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos branquiais associadas à anomalia radial

PROTOCOLO GENÉTICO-CLÍNICO

ANOMALIAS DE 1º e 2º ARCOS BRANQUIAIS ASSOCIADAS À ANOMALIA RADIAL

Data:

1. DADOS PESSOAIS

Nome:

RG:

Nascimento:

Idade:

Sexo: ☐ M ☐ F

Naturalidade:

Pai:

Idade:

Idade concepção:

Profissão

Mãe:

Idade:

Idade concepção:

Profissão:

Procedência:

2. HISTÓRICO FAMILIAL

☐ Recorrência

☐ Consanguinidade

☐ Gemelaridade

Heredograma

3. DADOS GESTACIONAIS E PERINATAIS

G__P__A__

☐ AE

☐ AP

Intercorrências gestacionais:

Infecções materna (CMV/Rubéola/Toxoplasmose/Lues/Herpes/outras)

- ☐ Oligoidrânio ☐ Polihidrânio
☐ Diabetes (especificar dependência de insulina)
☐ Ácido retinóico ☐ Talidomida
☐ Anticonvulsivantes (quais)
☐ Outros medicamentos

- ☐ Parto normal ☐ Parto cesáreo

Duração gestação:

PN:

EN:

PCN:

Condições de nascimento:

Outras intercorrências perinatais:

4. ANTECEDENTES PESSOAIS

- ☐ BDNPM ☐ ADNPM

Primeiras palavras:

Escolaridade:

- ☐ Uso de medicamentos

Quais ? Com que frequência ? Com que idade ? Período ?

- ☐ Infecções de ouvido

Com que frequência ?

Doenças (Meningite/Sarampo/Caxumba/Infecções de vias aéreas superiores/outras)

Observações:

5. AVALIAÇÃO CLÍNICO-GENÉTICA

Idade:

P:

E/A:

PC:

Outras medidas pertinentes:

5.1 Anomalias craniofaciais (especificar o lado)

- ☐ Assimetria facial ☐ Assimetria crânio

Outras:

5.1.1 Anomalias oculares (especificar o lado)

- ☐ Dermóide epibulbar ☐ Coloboma palpebral
☐ Anoftalmia ☐ Microftalmia
☐ Outras:

5.1.2 Boca (unilateral direita/esquerda ou bilateral)

☐ Fissura pré-forame completa	☐ Fissura pré-forame incompleta
☐ Fissura pós-forame completa	☐ Fissura pós-forame incompleta
☐ Outros tipos de fissura	
☐ IVF	☐ Hipernasalidade
☐ Outros:	

5.1.3 Anomalias auriculares (especificar o lado)

☐ Microtia tipo I	☐ Microtia tipo II
☐ Microtia tipo III	☐ Microtia tipo IV
☐ Apêndices pré-auriculares	☐ Fístula pré-auricular
☐ Apêndice entre tragus/boca	☐ Hipoplasia de CAE
☐ Agenesia de CAE	
☐ Outras:	

5.2 Anomalias cardiovasculares

☐ CIV	☐ CIA
☐ Outras	

5.3 Anomalias pulmonares (especificar o lado)

☐ agenesia pulmonar	☐ hipoplasia pulmonar
☐ Outras	

5.4 Anomalias renais (especificar o lado)

☐ agenesia renal	☐ hipoplasia renal
☐ Outras	

5.5 Anomalias esqueléticas (especificar)

☐ escoliose	
☐ hipoplasia de rádio e/ou polegar	☐ agenesia de rádio e/ou polegar
☐ Outras	

5.6 Outras anomalias (especificar)

6. EXAMES SUBSIDIÁRIOS:

6.1 Cariótipo (especificar)

☐ normal	☐ alterado

6.2 Avaliação radiológica (descrever)

- Crânio (frente)
-
- Mãos
-
- Membros superiores
-
- Coluna cervical
-
- Coluna torácico-lombo-sacral

6.3 Avaliação audiológica (descrever)

ORELHA DIREITA

- Audiometria
- Impedanciometria
- BERA
- EOAE

ORELHA ESQUERDA

- Audiometria
- Impedanciometria
- BERA
- EOAE

6.4 Tomografia de Osso Temporal (descrever)

Hipótese Diagnóstica:

Conduta:

Retorno:

ANEXO 3 – Protocolo audiológico para indivíduos com anomalias de
1º e 2º arcos branquiais associadas à anomalia radial

**PROTOCOLO AUDIOLÓGICO DE ANOMALIAS 1º E 2º ARCOS
BRANQUIAIS ASSOCIADAS À ANOMALIA RADIAL**

() AUDIOMETRIA TONAL LIMIAR () AUDIOMETRIA TONAL CONDICIONADA
() AUDIOMETRIA EM CAMPO LIVRE

Nome:

RG:

Data:

Idade:

Queixa:

Aparelho:

	250	500	1k	2k	3k	4k	6k	8k	Hz
0									
10									
20									
30									
40									
50									
60									
70									
80									
90									
100									
110									
dB									

LOGOAUDIOMETRIA

	monossílabos	dissílabos
OD		
OE		

SRT

OD	
OE	

Mascaramento:VA

VO

OBS:

IMPEDANCIOMETRIA

Data:

Idade:

Aparelho:

TIMPANOMETRIA

	OD	OE
Pressão		
+ 200 daPa		
Complacência		
Volume OM

REFLEXOS

Hz	VIA AFERENTE DIR. (Contra lateral) SONDA OE	VIA EFERENTE ESQ. (IPSI lateral) SONDA OE	VIA AFERENTE DIR. (Contra lateral) SONDA OD	VIA EFERENTE ESQ. (IPSI lateral) SONDA OD
500				
1000				
2000				
3000				
WB				

OBS:

ERRATA

Página	Linha	Onde se lê	Leia-se
2	14	facioauricularadial	facioauriculovertebral
123	4	Considerando a presente casuística e a casuística total...	Considerando a casuística total...
123	5	15	17
124	4 da Tabela 10	8/15	8/14 (57.1%)
124	4 da Tabela 10	3/15	3/14 (21.4%)
124	4 da Tabela 11	4/15 (26.7%)	4/14 (28.6%)
124	4 da Tabela 11	5/15 (33.3%)	5/14 (35.7%)
124	4 da Tabela 11	2/15 (13.3%)	2/14 (14.3%)
124	4 da Tabela 11	6/15 (40.0%)	6/14 (42.8%)
124	6 da Tabela 11	4/15 (26.7%)	4/14 (28.6%)
124	6 da Tabela 11	5/15 (33.3%)	5/14 (35.7%)
124	6 da Tabela 11	4/19 (21.0%)	4/18 (22.2%)
124	6 da Tabela 11	6/15 (40.0%)	6/14 (42.8%)
126	3 da Tabela 13	2/7 (28.6%)	2/8 (25%)
126	3 da Tabela 13	4/7 (57,1%)	4/6 (66.7%)
126	4 da Tabela 13	1/7 (14.3%)	2/8 (25%)
126	5 da Tabela 13	1/7 (14.3%)	1/6 (16.7%)
126	6 da Tabela 13	4/7 (57.1%)	4/8 (50%)
126	6 da Tabela 13	1/7 (14.3%)	1/6 (16.7%)