**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

JULIANA MERCADO SANTOS

**Espectro oculoauriculovertebral:
frequência de anomalias associadas**

**BAURU
2015**

JULIANA MERCADO SANTOS

**Espectro oculoaiculovertebral:
frequência de anomalias associadas**

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

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Orientadora: Dra. Nancy Mizue Kokitsu-Nakata

**BAURU
2015**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

Rua Silvio Marchione, 3-20

Caixa Postal: 1501

17012-900 - Bauru – SP – Brasil

Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Marco Antônio Zago – Reitor da USP

Dra. Regina Célia Bortoleto Amantini – Superintendente do HRAC-USP

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

Juliana Mercado Santos

Bauru, ____ de _____ de _____.

Santos, Juliana Mercado

S237e Espectro oculoauriculovertebral: frequência de
anomalias associadas / Juliana Mercado Santos.
Bauru, 2015.
166p.; il.; 30cm.

Dissertação (Mestrado – Fissuras Orofaciais e
Anomalias Relacionadas) – Hospital de Reabilitação de
Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Orientadora: Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata

1. Síndrome de Goldenhar. 2. Microsomia
hemifacial. 3. Arcos faríngeos.

CDD 575.1

FOLHA DE APROVAÇÃO

Juliana Mercado Santos

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

Área de concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata (Orientadora)

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – USP

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto à SPG: ____/____/____

JULIANA MERCADO SANTOS

Nascimento	20 de outubro de 1984 Bauru/SP
2000 – 2003	Magistério pelo Centro de Formação e Aperfeiçoamento do Magistério – CEFAM, Bauru/SP.
2004 – 2008	Graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade Sagrado Coração, Bauru/SP.
2006 – 2008	Professora eventual da rede estadual de ensino nas disciplinas de Ciências para ensino fundamental e Biologia ensino médio.
2007 – 2010	Estagiária do Programa de Prevenção de Fissuras Orais (PPFO), desenvolvido pelo National Institute of Health (NIH) no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP) em parceria com a Universidade de Iowa - EUA.
2008 – 2010	Graduação em bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Sagrado Coração, Bauru/SP.
2010 – 2013	Analista de subfenótipo no Programa de Prevenção de Fissuras Orais (PPFO), desenvolvido pelo National Institute of Health (NIH) no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP) em parceria com a Universidade de Iowa – EUA.
2013 – 2015	Curso de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, nível mestrado, no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais **Sueli e Mário**

À minha irmã **Fabiana**

Aos meus primos **Ricardo e Luciana**

Por todo o amor, força e compreensão durante o trabalho

Aos **pacientes, pais e responsáveis**,
pela confiança depositada em meu trabalho
e contribuição científica.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A **Deus**, pela força e perseverança.

À minha mãe **Sueli**, pelo exemplo de mãe e dedicação. Por seu amor, força, fé e apoio incondicional na realização desse sonho e, sem me esquecer, pela grande paciência com sua filha mestrandando.

Ao meu pai **Mário**, por sua autenticidade e exemplo de profissionalismo. Pelas conversas e, principalmente, pelo amor e apoio nesta fase profissional.

À minha irmã **Fabiana** e ao meu cunhado **Gustavo**, pela amizade, carinho, compreensão, incentivo aos estudos, pela torcida e pelos ótimos momentos de descontração.

Ao meu primo **Ricardo** e **Luciana**, pelo apoio incondicional durante o trabalho. Pelas diversas ajudas, pelo carinho, compreensão, paciência e por vivenciarem todos os momentos juntos.

À **Família Mercado**, pelo apoio, paciência e compreensão das minhas ausências nos finais de semana “da família”.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha orientadora **Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata**, um grande exemplo de ética, amor e dedicação profissional. Agradeço imensamente pela oportunidade da orientação, paciência, pelo apoio em diversos momentos e pelo grande aprendizado profissional e pessoal durante a Pós-Graduação.

À minha co-orientadora (não oficial) **Dra. Siulan Vendramini Paulovich Pittoli**, pela sua colaboração ímpar no trabalho, por seus ensinamentos, apoio, sugestões e valiosa contribuição para meu crescimento profissional.

À **Ma. Flávia Cintra**, pelos seus “ensinamentos estatísticos”, pela disponibilidade e, principalmente, pela paciência em me explicar “números”, enriquecendo minhas leituras científicas.

AGRADECIMENTOS

Ao **Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo**, representado pela Superintendente **Dra. Regina Célia Bortoleto Amantini**, pela possibilidade de desenvolver o presente trabalho.

Ao **Dr. Richieri**, pela grande oportunidade de iniciar meu trabalho com pesquisa clínica no PPFO, por sempre compartilhar conhecimento e pela grande disponibilidade em esclarecer, com muita atenção, minhas dúvidas.

À **Dra. Maria Leine Guion de Almeida**, pela colaboração, preciosas sugestões no exame de qualificação e pelos ensinamentos. À **Dra. Roseli Maria Zechi Ceide**, pelas dúvidas esclarecidas e pelas observações. À **Ma. Camila Wenceslau Alvarez**, por compartilhar conhecimento e diversos momentos. À **Maria Aparecida Arazabone**, pela disposição e ajuda sempre que necessária.

À **Lilian Tavano, Marina Bigeli e Daniela Ruiz**, pela prazerosa companhia no Setor de Genética Clínica, pela paciência, incentivo e pelos valiosos conselhos.

À **Dra. Chong Ae Kim** pela participação e sugestões no exame de qualificação.

Aos funcionários dos Setores: **Arquivo de Prontuários do HRAC-USP e Divisão de Saúde Auditiva HRAC-USP, Recepção e Registro, Unidade de Ensino e Pesquisa e Sr Edson** (Setor de Fotografia), pela disposição e cooperação, pois o auxílio de vocês foram essenciais para o bom desenvolvimento da pesquisa.

À **Dra. Márcia Barros** (cardiologista) pela disponibilidade e atenção dispensada no esclarecimento de dúvidas.

À **Priscila Padilha Moura, Daniela Vera Cruz, Cíntia Dalastti Campoi e Priscila Copedê Frascarelli** pela amizade, torcida e companheirismo nesses anos de amizade iniciados no PPFO.

Aos queridos “**Amigos de Bandeja**”: Flávia, Maria Natália, Maria Eugênia, Vivian, Melissa, Valéria, Vanessa, Priscila, Marco, André e Arturo, pela distração e grande companhia nos horários de almoço, pelo carinho, atenção e apoio sempre que “*bandejamos*” juntos.

Aos **funcionários da Sessão de Pós-Graduação, Andréia, Rogério, Zezé, Zelma, Tatiana e Lucy**, pela atenção, amizade e disponibilidade sempre presentes.

Aos eternos amigos e vizinhos de setor, **Ana Lúcia Mello, Ana Lúcia Assis, Fernando Tamarozzi, Elaine Moraes e Márcio da Silva** pelas palavras de apoio e incentivo durante o mestrado, e principalmente pelos nossos “cafés culturais”.

À **Gabriela Serrano**, pela amizade, companhia nos trabalhos, e força durante toda nossa Pós-Graduação.

Aos meus amigos queridos **Andrea Blagitz, Adriana Vicentini, “Lulus” e “Peder”**, pela amizade, apoio, força, carinho em todos os momentos e, principalmente, compreensão pelas ausências nesse período.

A todos, minha gratidão!

RESUMO

Santos JM. Espectro oculoauriculovertebral: frequência de anomalias associadas [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: O primeiro e segundo arcos faríngeos contribuem com o desenvolvimento craniofacial e, interferências no desenvolvimento normal destas estruturas podem resultar em anomalias maxilar, mandibular e auricular. Hipoplasia de mandíbula, dermóide epibulbar e anomalias vertebrais são as características clínicas mais frequentes em associação com anomalias de orelha, resultando no grupo denominado espectro oculoauriculovertebral (EOAV). Trata-se de uma condição de etiologia heterogênea e complexa com grande variabilidade clínica. **Objetivos:** Investigar os sinais clínicos de uma amostra de indivíduos com diagnóstico de espectro oculoauriculovertebral; calcular a frequência dos sinais clínicos presentes nesses indivíduos e estabelecer possíveis associações entre os principais achados clínicos observados nos indivíduos da presente casuística. **Indivíduos Estudados e Métodos:** Estudo retrospectivo de 389 indivíduos com diagnóstico clínico de EOAV. O critério mínimo estabelecido para o estudo foi a presença de microtia isolada e/ou apêndice pré-auricular associados, ou não, à hipoplasia mandibular. Os resultados foram analisados por meio de estatística descritiva, utilizando as frequências absolutas (n) e relativas (%) e verificadas por meio do teste Qui-quadrado, com cálculo de *odds ratio* e intervalo de confiança. **Resultados e Conclusão:** Razão sexual 4M:3F; casos de recorrência, gemelaridade e consanguinidade foram observados em 15,56%, 3,85% e 2,22% da amostra, respectivamente. Intercorrências gestacionais foram relatadas por 15,09% das genitoras. Análise citogenética apontou 2 indivíduos com alteração estrutural e 2 indivíduos com alteração numérica. Frequências altas foram encontradas, principalmente, em assimetria facial (96,40%), hipoplasia do ramo mandibular (96,40%), microtia (87,40%), anomalia de coluna vertebral (77,17%), apêndice pré-auricular (60,41%), fissura Tessier 7 (31,62%), dermóide epibulbar (19,02%), fissura de lábio com ou sem palato (18,25%) e fissura de palato (15,42%). Envolvimento craniofacial bilateral foi observado em 48,82% e, unilateral, em 51,18%, estando o lado direito envolvido em 59,49% dos casos. Microtia do tipo III estava presente em 57,11% e do tipo II, em 36,01%. Dentre as anomalias estruturais de orelha média e/ou interna, o acometimento

de orelha média foi o mais frequente, sendo observado em 27,91%. Em relação à deficiência auditiva, o tipo condutivo foi o mais frequente, encontrado em 70,42% das orelhas. Dentre as associações de achados clínicos realizadas, observou-se associação estatisticamente significativa entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular (incluindo dermóide epibulbar); entre dermóide epibulbar e outras anomalias oculares; entre lateralidade da fissura de lábio com ou sem palato e acometimento craniofacial; entre anomalia de orelha média e microtia tipo III; entre anomalia de orelha interna e microtia tipo II; entre anomalia de orelha média e interna com microtia tipo III; e entre ausência de anomalia de orelha interna e/ou externa e ausência de microtia. Diante dos resultados obtidos, investigação sistemática por imagem de osso temporal, coluna vertebral, costelas e sistema cardíaco deve fazer parte do protocolo de avaliação dos indivíduos com EOAV.

Palavras-Chave: Síndrome de Goldenhar. Microsomia hemifacial. Arcos faríngeos.

ABSTRACT

Santos JM. Oculoauriculovertebral spectrum: frequency of associated anomalies [dissertation]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2015.

Introduction: The first and second pharyngeal arches contribute to the craniofacial development, and any interference in the normal development of these structures can result in maxilar, mandibular and auricular anomalies. Mandibular hypoplasia, epibulbar dermoids, and vertebral anomalies are the most frequently clinical aspects associated with auricular anomaly, resulting in a condition defined as oculoauriculovertebral spectrum, which is a heterogeneous, variable and complex clinical condition. **Objectives:** Investigate the clinical findings of individuals with OAVS clinically diagnosed, calculate the frequency of the clinical findings presented in these individuals and establish possible associations among the main clinical findings observed in these series of individuals. **Purpose and Methods:** Retrospective study of the individuals with OAVS clinically diagnosed. The minimal criteria established for the study was the presence of isolated microtia and/or preauricular tags, associated or not associated with mandibular hypoplasia. The results were analyzed by means of descriptive analyzes, using the absolute (n), relative (%) frequency and verification by means of Qui-square test, with *odds ratio* calculation and trust interval. **Results and Conclusion:** Sex ratio 4M:3F; cases of familial recurrence, twinning and consanguinity were observed at 15.56%, 3.85% and 2.22% of the sample, respectively. Pregnancy complications were reported by 15.09% of the mothers. Cytogenetic analysis showed two individuals with structural anomaly and two with numerical alterations. High frequencies were observed mainly in facial asymmetry (96.40%), mandibular hypoplasia (96.40%), microtia (87.40%), vertebral anomalies (77.17%), preauricular tags (60.41%), Tessier 7 cleft (31.62%), epibulbar dermoid (19.02%), cleft lip and/or cleft palate (18.25%), and cleft palate (15.42%). Bilateral craniofacial involvement was observed in 48.82% and unilateral in 51.18%. The right side was involved in 59.49% of the cases. Microtia type III was observed in 57.11% of the ears and type II in 36.01%. Among the structural abnormalities of the middle and/or internal ear, the involvement of middle ear was the most frequent, being observed in 27.91%, regarding that the hearing loss of the

conductive type was the most frequent, observed in 70.42% of the ears. Among the clinical associations performed, there was a statistically significant association between Tessier 7 cleft and eye abnormalities (including dermoid epibulbar); between epibulbar dermoid and other eye abnormalities; between the lateral cleft lip with or without palate and craniofacial involvement; between middle ear anomaly and microtia type III; between inner ear anomaly and microtia type II; between middle and inner ear anomaly with microtia type III; and between absence of inner and/or external ear anomaly and absence of microtia. Based on these results, systematic investigation by image of temporal bone, spine, ribs and heart system should be part of the evaluation protocol of individuals with OAVS.

Keywords: Goldenhar syndrome. Hemifacial microsomia. Pharyngeal arches.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Vista ventral e lateral mostrando o desenvolvimento dos arcos faríngeos em um embrião de 28 dias	29
Figura 2 -	Corte horizontal de um embrião (28 dias) ilustrando os componentes dos arcos faríngeos e as camadas germinativas de origem	29
Figura 3 -	Ilustração mostrando a saliência frontonasal, o par de saliências maxilares e o par de saliências mandibulares ao redor da cavidade oral na quarta semana de desenvolvimento embrionário (A); e os processos nasais mediais e laterais que formarão as fossetas nasais, durante a quinta semana gestacional (B)	31
Figura 4 -	Evolução facial do embrião: (A) embrião de 5 semanas; (B) embrião de 6 semanas; (C) embrião de 7 semanas; e (D) embrião de 10 semanas.....	32
Figura 5 -	Fases do desenvolvimento da orelha externa a partir da quinta semana de desenvolvimento embrionário	33
Figura 6 -	Anatomia da orelha externa, média e interna.....	34
Figura 7 -	Aspectos clínicos de indivíduos da presente casuística.....	76
Figura 8 -	Classificação das fissuras atípicas da face	76
Figura 9 -	Anomalias auriculares: tipos de microtia.....	77
Figura 10 -	Anomalias auriculares.....	78
Figura 11 -	Principais achados clínicos observados em indivíduos com EOAV na presente casuística e na literatura.....	92
Figura 12 -	Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de lábio com ou sem palato.....	115
Figura 13 -	Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de palato	116

Figura 14 - Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular (incluindo dermóide epibulbar)	117
Figura 15 - Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular (excluindo dermóide epibulbar)	118
Figura 16 - Associação entre dermóide epibulbar e outras anomalias oculares (excluindo dermóide epibulbar).....	119
Figura 17 - Associação entre anomalia de coluna vertebral e fissura Tessier 7	120
Figura 18 - Associação entre anomalia de coluna vertebral e anomalia ocular	122
Figura 19 - Associação entre lateralidade da fissura de lábio com ou sem palato e acometimento craniofacial	123

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Anomalias cromossômicas.....	40
Tabela 2 -	Dados antropométricos dos indivíduos da presente casuística.....	90
Tabela 3 -	Principais achados clínicos observados em indivíduos com EOAV na presente casuística e na literatura.....	91
Tabela 4 -	Lateralidade do acometimento craniofacial	94
Tabela 5 -	Grau de acometimento craniofacial (n=387)	95
Tabela 6 -	Principais tipos de anomalias oculares e/ou da região ocular (n=389).....	96
Tabela 7 -	Tipos de fissura observados na presente casuística (n=389)	97
Tabela 8 -	Diferentes tipos e combinações de fissuras orofaciais observadas na presente casuística (n=222).....	98
Tabela 9 -	Lateralidade das fissuras orofaciais	99
Tabela 10 -	Anomalias auriculares observadas nos indivíduos com EOAV da presente casuística	100
Tabela 11 -	Caracterização das orelhas nos indivíduos da presente casuística (n=436 orelhas)	102
Tabela 12 -	Avaliação estrutural de orelha média e/ou interna (n=258).....	102
Tabela 13 -	Tipos de deficiência auditiva (DA) observados nos indivíduos com EOAV do presente estudo (n=213)	103
Tabela 14 -	Anomalias de coluna vertebral observadas na presente casuística (n=69).....	105
Tabela 15 -	Alterações da coluna vertebral de acordo com a região acometida (n=46)	107
Tabela 16 -	Frequência de fusão e/ou hemivértebra nas diferentes regiões da coluna vertebral observada nos indivíduos da presente casuística (n=43).....	108

Tabela 17 - Avaliação do sistema nervoso central dos indivíduos da presente casuística (n=43)	109
Tabela 18 - Tipo e frequência das cardiopatias congênitas observadas na presente casuística (n=72)	111
Tabela 19 - Avaliação renal dos indivíduos da presente casuística (n=58).....	113
Tabela 20 - Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de lábio com ou sem palato.....	114
Tabela 21 - Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de palato (n=389)....	116
Tabela 22 - Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular (incluindo dermóide epibulbar)	117
Tabela 23 - Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular (excluindo dermóide epibulbar)	118
Tabela 24 - Associação entre dermóide epibulbar e outras anomalias oculares (excluindo dermóide epibulbar).....	119
Tabela 25 - Associação entre anomalia de coluna vertebral e fissura Tessier 7	120
Tabela 26 - Associação entre anomalia de coluna vertebral e anomalia ocular (n=92)	121
Tabela 27 - Associação entre lateralidade da fissura de lábio com ou sem palato e acometimento craniofacial (n=66)	123
Tabela 28 - Associação entre anomalias de orelha média e/ou orelha interna e tipo de microtia (n=258)	125

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

anl	Anomalia
Bilat	Bilateral
CAE	Conduto/canal auditivo externo
CIA	Comunicação interatrial
CIV	Comunicação interventricular
D	Direito
DA	Deficiência auditiva
DIU	Dispositivo intrauterino
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DOAV	Displasia oculoauriculovertebral
DSV	Defeito de septo ventricular
E	Esquerdo
EAOV	Espectro oculoauriculovertebral
f	Frequência
FL/P	Fissura de lábio com ou sem palato
FOP	Forame oval pérvio
FP	Fissura de palato
HRAC-USP	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
NC V	Nervo craniano trigêmeo
NC VII	Nervo craniano facial
OD	Odds ratio
OI	Orelha Interna
OM	Orelha Média
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
p	Nível de significância
PCA	Persistência do canal arterial
SG	Síndrome de Goldenhar
SGCBM	Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular
SNC	Sistema nervoso central
TGA	Transposição das grandes artérias
Unilat	Unilateral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	23
1.1.1	Definições...	25
1.2	ASPECTOS BÁSICOS DO DESENVOLVIMENTO CRANIOFACIAL.....	26
1.2.1	Aspectos embriológicos do primeiro e segundo arcos faríngeos	27
2	REVISÃO DE LITERATURA	35
2.1	ESPECTRO OCULOauriculoVERTEBRAL	37
2.1.1	Manifestações clínicas.....	47
2.1.1.1	<i>Anomalias craniofaciais.....</i>	<i>51</i>
2.1.1.2	<i>Anomalias extracraniofaciais.....</i>	<i>59</i>
2.1.1.2.1	Alterações esqueléticas.....	59
2.1.1.2.2	Anomalias cardiovasculares.....	61
2.1.1.2.3	Anomalias renais	62
2.1.1.2.4	Anomalias menos frequentes	63
2.1.2	Diagnóstico diferencial	63
3	OBJETIVOS	67
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	69
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	69
4	INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODOS.....	71
4.1	CASUÍSTICA.....	73
4.2	PROCEDIMENTOS.....	73
4.2.1	Critérios de análise	74
4.3	FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS	79
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	81
5.1	ASPECTOS CLÍNICOS	89
5.1.1	Dados antropométricos	89
5.1.2	Achados clínicos	90
5.1.2.1	<i>Lateralidade do acometimento craniofacial</i>	<i>93</i>
5.1.2.2	<i>Grau de acometimento craniofacial.....</i>	<i>95</i>
5.1.2.3	<i>Anomalias oculares/região ocular.....</i>	<i>95</i>
5.1.2.4	<i>Fissuras orofaciais.....</i>	<i>96</i>

5.1.2.4.1	Lateralidade das fissuras orofaciais	98
5.1.2.5	<i>Anomalias auriculares</i>	100
5.1.2.5.1	Orelha externa.....	101
5.1.2.5.2	Orelha média e/ou interna	102
5.1.2.5.3	Deficiência auditiva.....	103
5.1.2.6	<i>Anomalias de coluna vertebral</i>	104
5.1.2.7	<i>Anomalias de costela</i>	108
5.1.2.8	<i>Anomalias de sistemas internos</i>	109
5.1.2.8.1	Anomalias de sistema nervoso central	109
5.1.2.8.2	Anomalias cardíacas	110
5.1.2.8.3	Anomalias renais	112
5.1.3	Achados clínicos menos frequentes	113
5.2	ASSOCIAÇÃO ENTRE OS ACHADOS CLÍNICOS	114
5.2.1	Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de lábio com ou sem palato	114
5.2.2	Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de palato	115
5.2.3	Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular	116
5.2.4	Associação entre dermóide epibulbar e outras anomalias oculares (exceto dermóide epibulbar)	119
5.2.5	Associação entre anomalia de coluna vertebral e fissura Tessier 7	120
5.2.6	Associação entre anomalia de coluna vertebral e anomalia ocular	121
5.2.7	Associação entre lateralidade da fissura de lábio com ou sem palato e acometimento craniofacial	122
5.2.8	Associação entre anomalia de orelha média e/ou interna e tipo de microtia	123
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	127
	REFERÊNCIAS	133
	APÊNDICE	155
	ANEXO	161

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

As anomalias congênitas, também conhecidas como defeitos de nascimento e malformações, são anormalidades estruturais e/ou funcionais, incluindo distúrbios metabólicos, que estão presentes desde o nascimento (MOORE; PERSAUD, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014), 1 a cada 33 bebês possuem algum defeito congênito, resultando, anualmente, em 3,2 milhões de crianças com anomalias congênitas. Essas representam a maior causa de mortalidade infantil e morbidade de crianças menores de cinco anos de idade.

Essas anomalias podem acometer os três folhetos, podendo caracterizar grandes grupos de diferentes síndromes com diferentes etiologias. Um desses grupos é aquele decorrente de interferências nos primórdios embrionários do primeiro e segundo arcos faríngeos.

O primeiro e segundo arcos faríngeos contribuem com parte do desenvolvimento craniofacial. Interferências no seu desenvolvimento normal podem resultar em alterações, de gravidade variável, envolvendo principalmente mandíbula e orelha. O amplo espectro de anomalias que envolvem essas estruturas compreende as displasias otomandibulares (BURGLEN et al., 2001; CHARRIER; CREUZET, 2007). As alterações de mandíbula e orelha podem ocorrer isoladamente, ou associadas a outras anomalias, caracterizando quadros malformativos diversos, tais como disostose mandibulofacial (síndrome de Treacher-Collins [OMIM #154500; OMIM #613717; OMIM #248390]; síndrome de Nager [OMIM #154400]; síndrome de Geneé-Wiedemann [OMIM #263750]; síndrome Patterson-Stevenson-Fontaine [OMIM 183700]; tipo Bauru [OMIM 604830]; tipo Toriello [OMIM 301950; e tipo Guion-Almeida [OMIM #610536]); síndrome da atresia aural, microtia e surdez condutiva [OMIM %251800]; síndrome branquio-oto-renal [OMIM #113650]; síndrome Townes-Brocks [OMIM #107480]; displasia oculoauriculofrontonasal [OMIM %601452]; espectro oculoauriculovertebral [OMIM %164210]; espectro oculoauriculovertebral com defeito radial [OMIM %141400]; e síndrome de CHARGE [OMIM #214800] (JOHNS

HOPKINS UNIVERSITY, 2014a, 2014b, 2014c, 2014d, 2014e, 2014f, 2014g, 2014h, 2014i, 2014j, 2014k, 2014l, 2014m, 2014n, 2014o, 2014p). Dentre essas condições, a associação de malformação de orelha externa (microtias) com hipoplasia mandibular, dermóide epibulbar e anomalia de coluna cervical é a mais frequente. Embora na literatura vários termos sejam utilizados para designar esse conjunto de sinais, os mais comuns são displasia oculoauriculovertebral (DOAV) e síndrome de Goldenhar (SG). O termo espectro oculoauriculovertebral (EOAV), utilizado no presente trabalho, foi sugerido por Cohen, Rollnick e Kaye (1989) para representar as diferentes combinações de anomalias mandibulares, auriculares, oculares e vertebrais. A grande variabilidade clínica desses achados, associados, ou não, a outras anomalias craniofaciais e extracraniofaciais, observada no EOAV, dificulta o estabelecimento de um critério para diagnóstico. A definição do termo espectro é ampla e está comumente ligada à física. Stevenson, Hall e Goodman (1993) utilizam esse termo para descrever condições com múltiplas características, particularmente aquelas em que importantes sinais clínicos podem apresentar considerável variação.

O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP) tem sua estrutura voltada à abordagem multidisciplinar de indivíduos com anomalias craniofaciais. Desenvolvendo seu trabalho há 47 anos conta, atualmente, com mais de 100.000 indivíduos matriculados. Nesse universo inclui-se, além dos indivíduos com fissura de lábio e/ou palato, indivíduos com anomalias craniofaciais diversas que podem, ou não, fazer parte de vários quadros síndrômicos. Essas síndromes se distribuem dentro de um universo clínico e etiológico variável (ambientais, gênicas e cromossômicas), podendo representar quadros isolados ou com padrão de recorrência (TRAINOR; KRUMLAUF, 2000; WILKIE; MORRIS-KAY, 2001). A Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular (SGCBM) do HRAC-USP apresenta, até o momento, cerca de 12.000 indivíduos cadastrados, sendo a maioria com múltiplas anomalias, representando quadros síndrômicos diversos. Desse total, aproximadamente 620 indivíduos possuem anomalias de primeiro e segundo arcos faríngeos, dos quais cerca de 480 apresentam diagnóstico clínico de EOAV.

Considerando a diversidade do grupo de condições que envolvem primeiro e segundo arcos faríngeos, bem como a sobreposição clínica entre algumas dessas síndromes, o diagnóstico clínico é, por vezes, dificultado. Diante disso, e

ainda, considerando a escassez de estudos detalhados sobre a frequência dos sinais clínicos presentes nos indivíduos com EOAV, estudo sistemático dessas características clínicas poderá auxiliar na possível determinação dos critérios mínimos de diagnóstico para essa condição.

Assim, o presente estudo contemplou uma amostra de indivíduos com diferentes combinações de anomalias de primeiro e segundo arcos faríngeos, com o intuito de investigar e calcular a frequência dos sinais clínicos presentes em uma amostra de indivíduos com diagnóstico clínico de EOAV.

Dessa forma, é de especial relevância a seguinte questão: é possível se estabelecer o critério mínimo de diagnóstico, considerando-se a variabilidade clínica observada no espectro oculoauriculovertebral, a partir das frequências calculadas desses achados clínicos?

A hipótese levantada para esta questão é que foi testada neste estudo é: microtia isolada como critério mínimo de diagnóstico do EOAV.

1.1.1 Definições

Algumas definições foram criadas para descrever e classificar alguns erros de morfogênese, com o objetivo de padronizar os conceitos dessas anormalidades. Tais definições foram baseadas tanto na patogênese ou causa subjacente, e serve como ponto de partida para estudos de dismorfologia.

Malformação: defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou uma grande região do corpo, resultante de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal (COHEN, 1997);

Deformação: Forma ou posição anormal de uma parte do corpo causado por uma interferência de força mecânica não disruptiva (COHEN, 1997);

Disrupção: Defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou região do corpo devido a um desarranjo de, ou uma interferência com, em um processo de desenvolvimento originalmente normal (COHEN, 1997);

Associação: Padrão de anomalias onde pelo menos duas das quais são anomalias morfológicas. Ocorrem em conjunto com uma frequência maior do que o esperado pelo acaso e sem relação causal definida (HENNEKAN et al., 2013);

Sequência: Padrão de múltiplas anomalias derivadas de uma única anomalia ou fator mecânico conhecidos ou previamente presumidos (COHEN, 1997);

Síndrome: Padrão de múltiplas anomalias, patogeneticamente relacionadas, e que não representam uma sequência ou um defeito de campo politópico (COHEN, 1997);

Agenesia: Ausência de um órgão ou parte do corpo devido a um primórdio ausente (STEVENSON; HALL; GOODMAN, 1993);

Aplasia: Ausência de proliferação celular, podendo levar à ausência de tecido e, conseqüentemente, de um órgão ou de sua característica morfológica (STEVENSON; HALL; GOODMAN, 1993);

Displasia: Desorganização das células ao formarem tecidos e seus derivados morfológicos. Representa um defeito na diferenciação dos tecidos (STEVENSON; HALL; GOODMAN, 1993).

1.2 ASPECTOS BÁSICOS DO DESENVOLVIMENTO CRANIOFACIAL

O crânio é derivado de células do mesênquima e desenvolve-se ao redor do encéfalo (também em desenvolvimento), a partir de duas estruturas, o neurocrânio e o viscerocrânio. O neurocrânio ou condrocrânio, inicialmente, é formado por uma base cartilaginosa e que, por meio de ossificação intramembranosa, formará a calvária (abóbada craniana). O viscerocrânio formará o esqueleto facial e são derivados do esqueleto cartilaginoso dos dois primeiros pares de arcos faríngeos, apresentando ossificação intramembranosa e endocondral apenas em parte da maxila (MOORE; PERSAUD, 2008; RICE, 2008; SZABO-ROGERS et al., 2010). Entre as estruturas cranianas, existem as suturas cranianas, que são articulações fibrosas que fazem a união dos ossos cranianos. Fusões prematuras dessas suturas originam as craniosinostoses, podendo afetar o

crescimento encefálico, assim como a relação entre o crescimento da abóbada craniana e a base do crânio, acarretando microcefalia ou macrocefalia (VAN DEN BOSCH, 1959; MOORE; PERSAUD, 2008; SZABO-ROGERS et al., 2010).

Após o nascimento, o crescimento craniano acontece até os 16 anos de idade, em média. Esse crescimento pode ser considerado equilibrado quando o crescimento morfológico e proporcional das estruturas ocorre de maneira constante. Entretanto, esse tipo de crescimento equilibrado não acontece de maneira fidedigna, pois alguns desequilíbrios regionais de crescimento craniano são naturais e podem acontecer na forma e contorno da face conforme seu crescimento até a idade adulta. Esse tipo de desequilíbrio acontece, pois muitas estruturas se desenvolvem em épocas e em direções diferentes, e também por exercer funções diferentes que tendem a compensar um ao outro, fornecendo um equilíbrio funcional (ENLOW; HANS, 1998). Quando ocorre alguma adversidade desse desenvolvimento, gerando alterações morfológicas, o fenótipo facial pode estar comprometido. O fenótipo característico do EOAV e sua severidade podem depender da expressão e ativação dos genes durante esse desenvolvimento facial (BELEZA-MEIRELES et al., 2014). Sendo assim, é possível que o fenótipo facial assimétrico do EOAV, assim como de outras síndromes que envolvem alterações faciais ósseas, pode tornar-se mais evidente conforme o crescimento craniofacial.

1.2.1 Aspectos embriológicos do primeiro e segundo arcos faríngeos

Anomalias congênitas causam a maioria dos óbitos no primeiro ano de vida (MOORE; PERSAUD, 2008) e são decorrentes de um processo de desenvolvimento anormal (SOM; NAIDICH, 2013). Durante o período embrionário, ocorre a formação das principais estruturas internas e externas, ocorridos entre a quarta e a oitava semana e, a exposição a agentes teratogênicos e alterações genéticas podem causar malformações. A fase embrionária se inicia na fecundação, estendendo-se até o quinquagésimo sexto dia e, a fase fetal se inicia no quinquagésimo sétimo dia de gestação, encerrando-se ao nascimento (MOORE; PERSAUD, 2008).

A partir do disco embrionário, uma sequência de eventos morfológicos se inicia no desenvolvimento do embrião. Na terceira semana gestacional, período de

gastrulação, a morfogênese se inicia a partir da linha primitiva em que o disco embrionário bilaminar irá originar o disco embrionário trilaminar, formando as três camadas germinativas. O ectoderma dará origem à epiderme, ao sistema nervoso central e periférico, aos olhos, à orelha interna e como células da crista neural, a muitos tecidos conjuntivos da cabeça; o endoderma, que originará revestimentos epiteliais das vias respiratórias e trato gastrointestinal, incluindo glândulas e células glandulares de órgãos associados, tais como fígado e o pâncreas; e o mesoderma, que dará origem a todos os músculos esqueléticos, células sanguíneas, músculo liso visceral, revestimentos de cavidades e tecidos conjuntivos (cartilagens, ossos, tendões, ligamentos, derme e estroma) (MOORE; PERSAUD, 2008; SZABO-ROGERS et al., 2010). Ao alongar-se na extremidade cefálica, a linha primitiva formará o nó primitivo e o sulco primitivo, que posteriormente darão origem à fosseta primitiva, como resultado da invaginação das células epiblasticas, e com isso, células do ectoderma e endoderma irão se reorganizar, formando o mesênquima (CORREA, 2002; MOORE; PERSAUD, 2008; SZABO-ROGERS et al., 2010).

Ainda na terceira semana, o processo notocordal será formado a partir de células mesenquimais, que ao se estenderem até a placa pré-cordal, formarão o canal notocordal e a placa notocordal. Essa placa irá se dobrar, formando a notocorda e o sulco neural longitudinal, que são margeados pelas pregas neurais e, ao se fundirem, formam o tubo neural (princípio do sistema nervoso central) (CORREA, 2002; MOORE; PERSAUD, 2008; SZABO-ROGERS et al., 2010). A partir desse processo, surgirão células da crista neural que, posteriormente, darão origem às estruturas da cabeça e pescoço. Esse processo é chamado de neurulação e termina na quarta semana gestacional (MOORE; PERSAUD, 2008).

Grande parte do desenvolvimento craniofacial acontece entre a quarta e a oitava semana gestacional, devido a uma sequência de eventos altamente complexos e coordenados (MOORE; PERSAUD, 2008; SZABO-ROGERS et al., 2010; SOM; NAIDICH, 2013; BELEZA-MEIRELES et al., 2014). Esse processo inicia-se quando as células da crista neural migram para a futura região da cabeça e pescoço em torno do estomodeu (boca primitiva) (MOORE; PERSAUD, 2008; BAXTER; SHROFF, 2011; BELEZA-MEIRELES et al., 2014). As estruturas do aparelho faríngeo que contribuem para a formação da região de cabeça e pescoço são constituídas pelos arcos faríngeos, bolsas faríngeas, sulcos faríngeos e

membranas faríngeas (Figuras 1 e 2). De maneira geral, cada arco faríngeo é constituído por uma região de células mesenquimais, formado externamente por ectoderma e internamente por endoderma e, estruturalmente, apresentam uma artéria, um bastonete cartilaginoso, um componente muscular e nervos sensores e motores (Figura 2). Essas estruturas auxiliarão na formação da face, cavidades nasais, boca, laringe, faringe e do pescoço. Algumas anomalias congênicas originam-se durante a transformação do aparelho faríngeo em seus derivados (MOORE; PERSAUD, 2008; BAXTER; SHROFF, 2011).

Fonte: Adaptado de: Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. 8. ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2008.

Figura 1 - Vista ventral e lateral mostrando o desenvolvimento dos arcos faríngeos em um embrião de 28 dias

Fonte: Adaptado de: Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. 8. ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2008.

Figura 2 - Corte horizontal de um embrião (28 dias) ilustrando os componentes dos arcos faríngeos e as camadas germinativas de origem

O primeiro par de arcos faríngeos é constituído pela artéria maxilar; pela cartilagem de Meckel; pela formação dos músculos da mastigação, milo-hióideo e ventre anterior do digástrico e tensor do véu palatino; os ligamentos, anterior do martelo e esfenomandibular; e pelo nervo craniano trigêmeo (NC V). A cartilagem de Meckel irá originar o martelo e bigorna, que são os ossículos da orelha média, e também a mandíbula (MOORE; PERSAUD, 2008). As estruturas do primeiro arco faríngeo darão origem a dois pares de saliências: às saliências maxilares e às saliências mandibulares (MOORE; PERSAUD, 2008; BAXTER; SHROFF, 2011; SOM; NAIDICH, 2013). A saliência frontonasal também irá contribuir na formação das estruturas faciais e formará a testa, as vesículas ópticas, a ponte, o dorso e ossos do nariz, além do limite rostral do estomodeu, boca primitiva e nariz. As saliências maxilares formarão diversas estruturas, tais como, a maxila, o osso zigomático, porção zigomática do vômer, o palato secundário, os limites laterais do estomodeu e futuramente o canal lacrimal. O par de saliências mandibulares originará a mandíbula, o lábio inferior, a região inferior da face (bochecha) e o osso temporal escamoso. As primeiras estruturas faciais a se formarem são a mandíbula e o lábio inferior, resultantes da fusão das extremidades das saliências mandibulares no plano mediano e a fusão das saliências maxilares com as saliências mandibulares formando a comissura bucal, em que uma falha nessa fusão pode originar uma macrostomia (MOORE; PERSAUD, 2008; SOM; NAIDICH, 2013; SOM; NAIDICH, 2014). De acordo com Baxter e Shroff (2011), o EOAV é causado por uma falha no desenvolvimento das saliências frontonasal e maxilares devido à isquemia ou à migração anormal das células da crista neural.

O segundo par de arcos faríngeos irá contribuir, juntamente com o terceiro e quarto arcos faríngeos, com a formação do osso hióide. É constituído pela artéria estapedial; pela cartilagem de Reichert; pelos músculos da expressão facial, estapédio, estilo-hióideo e ventre posterior do digástrico; pelo ligamento estilo-hióideo; e o par de nervo craniano facial (NC VII). A cartilagem de Reichert também está relacionada ao desenvolvimento da orelha, pois irá ossificar formando o estribo (orelha média), o processo estilóide do osso temporal e a sua porção ventral formará a parte superior do osso hióideo (MOORE; PERSAUD, 2008).

Na quinta semana de desenvolvimento, enquanto a porção olfatória do sulco nasolacrimal está se desenvolvendo, o processo maxilar cresce medialmente. Esse crescimento resulta do deslocamento do sulco nasolacrimal.

Concomitantemente, acontece a expansão ventrolateral de cada processo nasal medial, formando as fossetas nasais (Figura 3). Finalizando essa semana, os primórdios dos pavilhões auriculares começam a se desenvolver. Na sexta semana, ocorre a fusão das saliências maxilares com a saliência nasal lateral ao longo do sulco nasolacrimal, estabelecendo a continuidade entre o nariz e a bochecha (formada pela saliência maxilar). Inicia-se a formação do palato primário e secundário; do septo nasal por meio dos processos nasais mediais; a formação dos dentes, que continuará após o nascimento; e o desenvolvimento da orelha externa (MOORE; PERSAUD, 2008; SOM; NAIDICH, 2013). Na sétima semana, a orelha externa já estará totalmente desenvolvida e ocorre a fusão das lâminas palatinas paralelamente a língua, formando o palato secundário. Os olhos se movem para a linha média e ocorre a fusão entre as saliências nasais mediais, laterais e maxilares, formando o segmento intermaxilar, que vai originar o filtro do lábio superior, parte da pré-maxila, a gengiva e o palato primário. Por meio da fusão dos processos maxilar e mandibular ocorrerá o estreitamento da boca, completando as bochechas. Entre a oitava e décima semana do desenvolvimento, iniciam a formação de músculos faciais, o septo nasal funde-se com o palato, e ocorre a ossificação dos maxilares. Ao final do período embrionário, a face já tem aspecto humano (Figura 4), porém suas proporções irão se desenvolver a partir do período fetal (MOORE; PERSAUD, 2008; SOM; NAIDICH, 2013; SOM; NAIDICH, 2014).

Fonte: Adaptado de: Dixon MJ, Marazita ML, Beathy TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12(3):167-78.

Figura 3 - Ilustração mostrando a saliência frontonasal, o par de saliências maxilares e o par de saliências mandibulares ao redor da cavidade oral na quarta semana de desenvolvimento embrionário (A); e os processos nasais mediais e laterais que formarão as fossetas nasais, durante a quinta semana gestacional (B)

Fonte: Adaptado de: Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: Early face and lateral nasal cavities. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(12):2233-40 e Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: Late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(1):10-8.

Figura 4 - Evolução facial do embrião: (A) embrião de 5 semanas; (B) embrião de 6 semanas; (C) embrião de 7 semanas; e (D) embrião de 10 semanas

O desenvolvimento da orelha se inicia no período embrionário, na quarta semana gestacional, estendendo-se até a trigésima sexta semana. A orelha externa se origina de seis saliências mesenquimais em torno das margens do primeiro sulco faríngeo (Figura 5). O pavilhão auricular, proveniente das estruturas do primeiro e segundo arcos faríngeos, começa a se desenvolver na base do pescoço, em posição ventrolateral e, com o crescimento da mandíbula, essa estrutura se desloca para a sua posição definitiva, dorsolateral. O lóbulo do pavilhão é a última parte a se desenvolver; porém, o crescimento estrutural do pavilhão se estende até a puberdade (CORREA, 2002; MOORE; PERSAUD, 2008). O conduto auditivo externo (CAE) é derivado do aprofundamento do primeiro sulco faríngeo para o interior do crânio como uma fosseta, cujas células ectodérmicas presentes na região final formam o tampão meatal que, no período fetal tardio, irá se degenerar, deixando esse canal livre e em contato com a membrana timpânica. Durante esse período de desenvolvimento, podem ocorrer algumas anormalidades auriculares, resultando em uma variação na morfologia da orelha externa (microtias: pavilhão auricular pequeno ou rudimentar), implantação auricular anômala, presença de apêndices auriculares (saliências auriculares acessórias, constituídas de pele e/ou cartilagem), fístulas auriculares, atresia e agenesia do conduto auditivo externo. Essas anomalias podem estar relacionadas, ou não, às síndromes com envolvimento do primeiro arco faríngeo (CORREA, 2002).

Fonte: Passos-Bueno MR, Ornelas CC, Fanganiello RD. Syndromes of the first and second pharyngeal arches: A review. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(8):1853-9.

Figura 5 - Fases do desenvolvimento da orelha externa a partir da quinta semana de desenvolvimento embrionário

Estruturas da orelha média, tais como martelo e bigorna, são originadas, embriologicamente, da cartilagem de Meckel, enquanto que o estribo tem origem da cartilagem de Reichert. As outras estruturas são originárias de células do sulco, bolsa e mesoderma do primeiro arco faríngeo (CORREA, 2002; MOORE; PERSAUD, 2008). As estruturas da orelha interna são as primeiras partes da orelha a iniciarem o desenvolvimento, no vigésimo segundo dia, por meio de células ectodérmicas da superfície e de células do endoderma do primeiro arco faríngeo. Essas células irão dar origem às vesículas óticas, formando o labirinto membranoso, e que, posteriormente, irá se dividir em duas porções, sendo que uma delas originará o labirinto ósseo.

De acordo com Correa (2002), a orelha é uma estrutura especializada do corpo humano com funções relacionadas ao sistema auditivo e vestibular. O sistema auditivo está relacionado ao ato de ouvir e interpretar sons, ao mesmo tempo em que o sistema vestibular está relacionado à transmissão de informações ao sistema nervoso central e ao equilíbrio, funções essenciais ao ser humano, sendo dividida em três partes: orelha externa, orelha média e orelha interna.

A orelha externa é constituída pelo pavilhão auditivo e conduto auditivo externo e tem função de transmitir as ondas sonoras até a membrana timpânica. A orelha média se inicia na membrana timpânica e é constituída pela cavidade timpânica, cadeia ossicular (martelo, bigorna e estribo) e a tuba auditiva, com finalidade de transmitir o som, através da conversão de ondas sonoras em ondas vibratórias que se propagarão pelos fluídos da orelha interna. A orelha interna, por sua vez, é estruturada por canais e cavidades ósseas, chamado de labirinto ósseo, constituído pela cóclea, vestíbulo e canais semicirculares. O labirinto membranoso também faz parte da orelha interna e é encontrado dentro do labirinto ósseo, sendo

constituído por diversas estruturas, tais como, ducto coclear, sáculo, utrículo, ducto e saco endolinfático (Figura 6). É importante destacar que fazem parte do sistema auditivo a orelha externa, orelha média e orelha interna, enquanto que o sistema vestibular tem relação apenas com a orelha interna (CORREA, 2002; MOMENSOHN-SANTOS; RUSSO, 2007).

Fonte: http://amigosdaaudicao.com.br/?page_id=2. Acessado em: 19. nov.14.

Figura 6 - Anatomia da orelha externa, média e interna

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESPECTRO OCULOauriculovertebral

O primeiro relato de uma criança com anomalias auriculares foi em 1654 (BARTHOLINUS, 1964 apud GRABB, 1965). Posteriormente, casos com envolvimento de primeiro e segundo arcos faríngeos associados ao dermóide epibulbar foram descritos e revisados por Goldenhar (1952). Este mesmo autor descreveu, ainda, três casos adicionais, dando ênfase na relação entre disostose mandibulofacial e o complexo malformativo dermóide epibulbar - apêndices auriculares. A esse padrão de anomalias denominou-se síndrome de Goldenhar. Posteriormente, vários outros casos foram relatados e achados clínicos adicionais foram observados. Gorlin et al. (1976) sugeriram que microsomia hemifacial e síndrome de Goldenhar, devido às sobreposições observadas, poderiam representar um quadro contínuo, divergente à ideia de Poswillo (1987 apud COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989) em que acreditava tratar-se de síndromes distintas. A literatura mostra várias revisões, contemplando aspectos nosológicos, clínicos, etiológicos, epidemiológicos e estatísticos de diferentes combinações de anomalias com envolvimento de primeiro e segundo arcos faríngeos (ROLLNICK; KAYE, 1983; ROLLNICK et al., 1987; KAYE et al., 1989; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; KAYE et al., 1992; VAN DEN ENDE; VAN BEVER; RICHIERI-COSTA, 1993; WAN et al., 2003; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005). O termo espectro oculoauriculovertebral (EOAV) foi, primeiramente, denominado por Cohen, Rollnick e Kaye (1989), para descrever uma doença fenotipicamente heterogênea resultante de anormalidades de primeiro e segundo arcos faríngeos. Esta rara e complexa condição, também é conhecida como microsomia hemifacial ou síndrome de Goldenhar ou displasia oculoauriculovertebral (COHEN; ROLLNICK; KAYE 1989; GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001).

Cohen, Rollnick e Kaye (1989) mencionam que o EOAV apresenta uma expressão fenotípica muito ampla que pode ser justificada pela sua patologia e etiologia. A indefinição quanto aos critérios mínimos de diagnóstico, devido à ampla variabilidade clínica, levou alguns autores a sugerirem uma possível classificação

quanto às anomalias apresentadas (DAVID; MATUMARAT; COOTER, 1987; VENTO; LABRIE; MULLIKEN, 1991; HORGAN et al., 1995). David, Matumarat e Cooter (1987) propuseram uma classificação “multi sistemas”, categorizando de maneira numérica anomalias de esqueleto, auriculares e tecidos moles, observadas em indivíduos com EOAV. Nessa classificação, os autores utilizaram a denominação SAT, indicando *S* para anomalias de esqueleto (do inglês *skeletal*), *A* para anomalias auriculares (do inglês *auricle*), e *T* para anomalias de tecido mole (do inglês *soft tissue*). Para descreverem o grau das anomalias de cada sistema, utilizaram uma escala de cinco níveis para anomalias esqueléticas (S1-S5); quatro níveis para anomalias auriculares (A0-A3); e três níveis para anomalias de tecidos moles (T1-T3), indicando em comum que gravidade da anomalia aumenta conforme a classificação numérica crescente. Vento, LaBrie e Mulliken (1991), propuseram um sistema nosológico denominado OMENS, em que cada letra do acrônimo indica anomalias presentes nos indivíduos com diagnóstico de EOAV. A intitulação OMENS indica, respectivamente, anomalias de órbita; hipoplasia mandibular; anomalias auriculares (do inglês *ear*); envolvimento do nervo facial; e deficiências de tecido mole (do inglês *soft tissue*). Nessa classificação, as anomalias relacionadas a cada item são numeradas de 0 a 3, indicando desde a ausência de anomalia, através do numero 0, até o grau e severidade das mesmas, indicados pelos números de 1 a 3. Cousley (1993) publicou um estudo comparando dados de 50 pacientes perante as duas classificações, OMENS e SAT, e verificou que ambas englobam os principais defeitos craniofaciais, porém no sistema OMENS há uma descrição mais completa. Esse autor ressalta que, em nenhuma das classificações, há descrição sobre deficiência auditiva, comumente encontrada em indivíduos com EOAV (WAN et al., 2003; BISDAS et al., 2005; TASSE et al., 2005; STROMLAND et al., 2007; SILVA et al., 2014), e sugeriu em seu trabalho que um *asterisco* (*) fosse incluído na classificação de OMENS* indicando a presença de outros sinais clínicos e anomalias craniofaciais menos graves nos indivíduos. No ano de 1995, Horgan et al. (1995) publicaram um trabalho com 121 indivíduos com EOAV e verificaram que 67 desses indivíduos (55,4%) apresentavam pelo menos uma anomalia extracraniofacial. Observando a impossibilidade de detalhamento das anomalias presentes nesse grupo, sugeriram que a classificação fosse, então, denominada OMENS plus, permitindo assim uma descrição pormenorizada de outros sinais clínicos quando necessário.

De acordo com dados da literatura, a incidência do EOAV tem se mostrado bastante variável. Estudos têm mencionado incidências que variam de 1:3.500 a 1:45.000 nascimentos (GRABB, 1965; POSWILLO, 1974; STOLL et al., 1984; MORRISON et al., 1992; HENNEKAM; KRANTZ; ALLANSON, 2010). Alguns autores destacam que esta discrepância pode estar relacionada ao critério mínimo proposto nos diferentes estudos (ROLLNICK; KAYE, 1983; ROLLNICK et al., 1987; ROLLNICK, 1988; KAYE et al., 1989).

O EOAV tem se caracterizado como uma condição de etiologia altamente heterogênea (ROLLNICK, 1988; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; ENGIZ et al., 2007). Alterações cromossômicas; recorrência familiar sugerindo herança autossômica dominante ou herança autossômica recessiva; fatores genéticos associados a fatores ambientais, caracterizando herança multifatorial e, ainda, ação de fatores teratogênicos, têm sido descritos em indivíduos com EOAV. Alguns autores têm observado que técnicas de reprodução assistida podem estar relacionadas ao aumento de risco para o EOAV, sugerindo mecanismo etiológico comum para gemelaridade e para o EOAV (STROMLAND et al., 2007; WIECZOREK et al., 2007; DIGILIO et al., 2008). Estes mesmos autores estudaram 72 genitores de indivíduos com EOAV esporádico e observaram que houve alta incidência na relação entre as anormalidades de reprodução, a gemelaridade e o fenótipo de EOAV.

Alterações citogenéticas têm sido relatadas em indivíduos com anomalia de primeiro e segundo arcos faríngeos. Beleza-Meireles et al. (2014) realizaram estudo de revisão descrevendo alterações citogenéticas, tanto numéricas quanto estruturais, em indivíduos com fenótipo característico de EOAV (Tabela 1).

Das alterações cromossômicas descritas, deleção do braço longo do cromossomo 5, trissomia do cromossomo 18 e duplicação do braço longo do cromossomo 7 e, ainda, envolvimento dos cromossomos 22 e X, por ocorrerem repetidamente, são consideradas significativas (COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; PASSOS-BUENO; ORNELAS; FANGANIELLO, 2009).

Tabela 1 - Anomalias cromossômicas

Anomalias cromossômicas	
Trissomia	Cromossomos 18 e 22
Mosaicismo com trissomia	Cromossomos 7, 9 e 22
Aneuploidias	Cromossomo X
Deleção do braço curto	Cromossomos del1p22.2-p31.1 del5p15(5p15.33-pter) del12p13.33
Deleção do braço longo	Cromossomos del5q13.2 del14q31.1q31.3 del15q24.1 del22qter del22q11.2
Duplicação do braço curto	Cromossomo dup10p14-p15
Duplicação do braço longo	Cromossomo dup14q23.1
Inversão pericêntrica	Cromossomos inv9(p11;q13) inv14(p11.2;q22.3)
Translocação	t(9;18)(p23;q12.2)

Adaptado de Beleza-Meireles A, Clayton-Smith J, Saraiva JM, Tassabehji M. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update. *J Med Genet.* 2014;51(10):635-45

Embora a maioria dos indivíduos com EOAV seja esporádica, casos familiares têm sido descritos. Herança autossômica recessiva foi sugerida pela recorrência em irmãos e pela consanguinidade parental (SARAUX; GRIGNON; DHERMY, 1963; KIRKE, 1970; KRAUSE, 1970; FARRA et al., 2011) e, herança autossômica dominante, pela recorrência em diferentes gerações (TASSE et al., 2005; TASSE et al., 2007; VENDRAMINI-PITTOLI; KOKITSU-NAKATA, 2009; TUG; ATASOY; KOYBASI SANAL, 2012; BALLESTA-MARTÍNEZ et al., 2013; MUNÕZ-PEDROZA; ARENAS-SORDO, 2013). Gêmeos monozigóticos discordantes (CORDIER et al., 1970; PAPP et al., 1974; SETZER et al., 1981; BOLES; BODURTHA; NANCE, 1987; EBBESEN; PETERSEN, 1982; BURCK, 1983; ROLLNICK; KAYE, 1983; CONNOR; FERNANDEZ, 1984; GÓMEZ-GARCIA; VARGAS TORCAL; PAYÁ ABAD, 1984; PEREZ ALVAREZ et al., 1984; STOLL et al., 1984); gêmeos monozigóticos concordantes (SCHWECHENDIEK et al., 1976; RYAN; FINER; IVES, 1988) e gêmeos dizigóticos discordantes para o fenótipo EOAV (GRABB, 1965; HEIMANN, 1968; RAPIN; RUBEN, 1976; SHPRINTZEN, 1982; CONNOR; FERNANDEZ, 1984), foram referidos na literatura. Outro modelo de herança observado entre os indivíduos com EOAV é a herança multifatorial caracterizada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. Observa-se que,

neste modelo de herança, que a recorrência acontece de forma intrafamiliar; porém, não há padrão determinado de heredograma (NUSSBAUM et al., 2002). Rollnick e Kaye (1983), estudando 97 indivíduos com microsomia hemifacial 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; KAYE, 1983; GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001).

Estudos voltados à investigação molecular não têm mostrado associação positiva entre regiões e/ou genes candidatos para o EOAV. Trabalho 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 microsomia hemifacial. Os autores concluíram que esta mutação era resultante do próprio material genético do camundongo. 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 *gooseoid* (*GSC*) como candidato para a microsomia hemifacial; porém, a mutação deste gene não foi observada nas duas famílias e em 120 casos esporádicos da casuística estudada. Splendore et al. (2002) e Su et al. (2007) realizaram análise molecular em indivíduos com EOAV e não detectaram a mutação no gene *TCOF1*, presente em indivíduos com 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 do EOAV. Os autores sugeriram a possibilidade de existir um gene para o EOAV na região p14 do cromossomo 5. Rahimov et al. (2006) detectaram mutação no gene *GLI2* em uma criança que apresentava envolvimento do sistema nervoso central, anomalias do primeiro e segundo arcos faríngeos e anoftalmia. Embora a função da família do gene *GLI* não seja bem conhecida, é possível que haja relação entre a mutação no gene *GLI2* e o fenótipo de EOAV. Estudos para investigação dos genes *GSC*, *EYA1* e *SALL1* para o fenótipo do EOAV têm sido desenvolvidos; porém, nenhuma mutação patogênica foi detectada (KELBERMAN et al., 2001; FISCHER et al., 2006; KOSAKI et al., 2007). Fischer et al. (2006) sugeriram que o fenótipo do EOAV pode estar relacionado a uma desregulação epigenética.

Guida et al. (2014) relataram um caso clínico de um homem de 25 anos com manifestações clínicas de EOAV, e análise de SNP-array identificaram uma microduplicação no cromossomo 3q29 não relatada anteriormente. Esse rearranjo abrange nove genes incluindo *ATP13A3* e *XXYL1*, os quais podem estar relacionados ao fenótipo do EOAV.

Agentes teratogênicos podem causar morte do embrião ou anomalias durante a diferenciação celular dependendo do período de exposição. Anomalias do EOAV têm sido observadas em crianças de mães expostas a vários agentes considerados teratogênicos, tais como talidomida (LIVINGSTONE, 1965; ROSENDAL, 1965; WYSZYNSKI; BEATY, 1996; GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001); primidona (GUSTAVSON; CHEN, 1985; GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001); ácido retinóico (LAMMER et al., 1985; JOHNSTON; BRONSKY, 1995; GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001); salicilatos e outros anticoagulantes; álcool etílico, outros anticonvulsivantes e antagonistas do folato (COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001; SALVADO; RODRIGUEZ; GUARISCO, 2003); e medicamentos vasoativos, especialmente entre fumantes e no início da gestação (WERLER et al., 2004a). 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., 2004a); 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; LOPEZ-CAMELO; CAMPANA, 1999; SALVADO; RODRIGUEZ; GUARISCO, 2003), compressão intra-uterina secundária ao oligohidrânio (COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; SALVADO; RODRIGUEZ; GUARISCO, 2003) e hipertensão arterial (SALVADO; RODRIGUEZ; GUARISCO, 2003).

O diabetes tem apresentado, em diversos estudos, um aumento no risco de anomalias congênitas e abortos espontâneos (BECERRA et al., 1990; ROSENN et al., 1994; EWART-TOLAND et al., 2000; WANG; MARTÍNEZ-FRÍAS; GRAHAM, 2002). Becerra et al. (1990), relataram o risco de diabetes mellitus para os defeitos de nascimento, observando um aumento no risco de malformações para crianças de mães insulíndependentes. Rosenn et al. (1994) publicaram um estudo avaliando o risco de aborto e malformações congênitas em mães com diabetes tipo I. Os autores

verificaram um risco aumentado nas mães que apresentaram taxas de hemoglobina glicosilada acima de 12% durante a gestação ou no primeiro trimestre, ressaltando que, para índices abaixo desse valor, os riscos são comparáveis às mães não diabéticas. Ewart-Toland et al. (2000) descreveram as anomalias presentes em 21 indivíduos com EOAV e mães diabéticas, reforçando a hipótese de uma possível relação entre o diabetes e este quadro, considerando ainda que fissura de lábio, fissura de palato e anomalias auriculares têm sido notados em bebês de mães com diabetes. Outro estudo também realizado com mães diabéticas e não diabéticas foi desenvolvido por Wang, Martínez-Frías e Graham (2002) que avaliaram se crianças de mães diabéticas teriam o risco aumentado para EOAV. Esse estudo foi desenvolvido comparando três grupos: o *grupo controle*, um *grupo de mães com diabetes gestacional* e um *grupo de mães com diabetes pré-concepção*. Os resultados evidenciaram que o grupo de mães com diabetes gestacional apresentou um risco maior de seus bebês manifestarem alguma malformação relacionada à EOAV. Recentemente, Gharehbaghi e Ghaemi (2010) relataram um caso clínico de uma menina com EOAV e mãe com diabetes pré-existente, sem intercorrências gestacionais, porém, mãe insulínica há 10 anos.

Levantamento de literatura demonstrou que o ácido retinóico ou isotretinoína pode causar desde abortos espontâneos até anomalias congênitas, se ingeridas pela mãe, durante o primeiro trimestre gestacional. Anomalias auriculares, sistema nervoso central e cardíaco são alguns dos achados descritos decorrentes do uso desse fármaco (BENKE, 1984; STERN; ROSA; BAUM, 1984; JAHN; GANTI, 1987; CULLINS; PRIDJIAN; SUTHERLAND, 1994). Benke (1984) descreveu duas crianças com sinais clínicos de hidrocefalia, microftalmia e anomalias auriculares nascidas de mães expostas à isotretinoína no primeiro trimestre gestacional. Anomalias de sistema nervoso central (como Dandy Walker), microcefalia, hipertelorismo, atresia de canal auditivo, fissura de palato, microstomia e defeitos cardíacos congênitos também foram observados. O autor descreveu, ainda, que a isotretinoína é um teratôgeno muito potente e que se ingerido no primeiro trimestre, pode levar a um padrão distinto de anomalias. Ainda no mesmo ano, Stern, Rosa e Baum (1984) relataram que 29 (83%) das 35 gestações notificadas por exposição materna à isotretinoína resultaram em abortos espontâneos ou anomalias congênitas. Dentre as malformações mais observadas, citaram anomalias de

sistema nervoso central, anomalias cardíacas e também anomalias auriculares (microtia e/ou anotia). Estudo realizado por Lammer et al. (1985) observou 154 gestações com exposição materna ao ácido retinóico. Desse total, aborto espontâneo foi observado em 7,80% das gestações e 13,64% das crianças nascidas apresentaram algum tipo de malformação. Foram observadas anomalias relacionadas à orelha externa (microtia e anotia), hipoplasia mandibular, fissura labiopalatina e anomalias cardíacas, oculares, de sistema nervoso central e de timo, evidenciando o risco que esse grupo exposto apresenta perante malformações fetais. Jahn e Ganti (1987) relataram dois casos com microtia/anotia e anomalias de sistema nervoso central associados ao uso desse medicamento no primeiro trimestre gestacional e sustentaram que o crescente uso desse medicamento, entre mulheres em idade fértil, evidencia os perigos desse teratígeno e as consequências advindas de sua ingestão. Johnston e Bronsky (1995) relataram que o ácido retinóico tem efeito sobre a migração de células da crista neural, podendo estar relacionado ao EOAV. Moore e Persaud (2008) citam que o período mais vulnerável à exposição ao ácido retinóico é da terceira à quinta semana gestacional, reforçando o alto risco de abortos espontâneos e de malformações. O acompanhamento de crianças expostas à isotretinoína revelou também deficiências neuropsicológicas significativas.

O misoprostol, um análogo sintético da prostaglandina, inicialmente foi um fármaco utilizado para tratamento de úlceras pépticas; porém, quando ingerido por mulheres grávidas, seu uso pode ocasionar abortos ou malformações fetais, considerando que seu efeito varia de acordo com a dose ingerida e o período gestacional. Sabe-se que a contração uterina causada pelo misoprostol pode ocasionar disrupção vascular (GONZALEZ et al., 1993; CASTILLA; ORIOLLI, 1994; ORIOLI; CASTILLA, 2000; VARGAS et al., 2000; ROSA et al., 2007; DAL PIZZOL et al., 2008), a qual é considerada, por alguns autores, um mecanismo patogênético do EOAV (POSWILLO, 1973, 1976). O mecanismo disruptivo atua, precocemente, na blastogênese e no desenvolvimento fetal, podendo resultar no acometimento de diferentes campos de desenvolvimento. Esse processo pode levar a fenótipos similares àqueles observados em fenótipos clássicos com envolvimento do primeiro arco faríngeo, assim como EOAV. Outras anomalias podem estar associadas ao uso do misoprostol, tais como holoprosencefalia, fissura de lábio e/ou palato, fissura de palato, trismo, artrogripose, anomalia de Poland, anomalias de membros, pés tortos

congênitos, anéis de constrição, além de microssomia hemifacial (GONZALEZ et al., 1993; GONZALEZ et al., 1998; ORIOLI; CASTILLA, 2000; BARBERO et al., 2011; VAUZELLE et al., 2013). Vauzelle et al. (2013) citaram que esse teratógeno está associado a um padrão de malformações específico, envolvendo sequência de Moebius, defeitos de membros e outras anomalias, incluindo EOAV, devido ao mecanismo de disrupção causado pelo misoprostol. Neste estudo relataram um indivíduo com EOAV cuja mãe foi exposta ao fármaco. Recentemente, Vendramini-Pittoli et al. (2013) descreveram 38 casos de exposição intrauterina ao misoprostol no primeiro trimestre gestacional. Desse grupo, 18 indivíduos apresentaram sequência de Moebius, 9 apresentaram fissura oral não sindrômica e 11 apresentaram múltiplas anomalias congênitas, dos quais 1 indivíduo apresentou fenótipo de EOAV e 1 outro, EOAV associado à anomalia radial.

O consumo de álcool no período gestacional está diretamente relacionado às múltiplas malformações fetais, podendo ocasionar abortos espontâneos ou consequências no desenvolvimento e crescimento pré e pós-natal. É de conhecimento que o uso de álcool durante a gestação é a causa mais comum de deficiência intelectual e a síndrome álcool fetal está fortemente relacionada ao uso desse teratógeno (GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001; MOORE; PERSAUD, 2008; SULIK, 2014). Alguns autores têm associado o uso concomitante do álcool e da cocaína ao fenótipo do EOAV (GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001; FRANK, 1988; LESSICK; VASA; ISRAEL, 1991; WERLER et al., 2004a). Quanto ao uso de drogas ilícitas, a cocaína é uma das mais usadas entre as mulheres em idade fértil e seus efeitos envolvem abortos espontâneos, prematuridade, retardo de crescimento intrauterino, microcefalia, infarto cerebral, anomalias urogenitais, distúrbios neurocomportamentais e anormalidades neurológicas (MOORE; PERSAUD, 2008). Lessick, Vasa e Israel (1991) relataram um caso com assimetria de crânio, microftalmia, microtia, apêndice pré-auricular, ausência de costelas, escoliose, hemivértebra, anomalia de sistema nervoso central e renal, compatíveis com EOAV, cuja mãe apresentou antecedente gestacional de exposição ao álcool e cocaína. Werler et al. (2004a) avaliaram um grupo de 908 indivíduos entre os anos de 1996 e 2002, com o propósito de investigarem se exposições vasoativas ou eventos vasculares, durante a gestação, aumentariam o risco para o EOAV. Análise dos resultados mostrou que o consumo leve a moderado de álcool (inferior ou igual a 2

doses/dia ou 2 doses/semana), durante a gestação, não estava associado ao EOAV; porém, o consumo significativo de álcool (igual ou maior a 3 doses/dia ou 3 doses/semana), estava associado ao EOAV, com risco aumentado de 6,2 vezes. Estes mesmos autores apontaram que o uso de qualquer vasoativo, durante o primeiro trimestre gestacional, estava associado a um risco aumentado em 1,9 vezes para o fenótipo de EOAV.

Indivíduos com fenótipo de EOAV e antecedente gestacional de sangramento vaginal, no primeiro e segundo trimestres, são comumente relatados na literatura (WILSON; BARR, 1983; WERLER et al., 2004a). Gorlin et al. (1963) sugeriram que distribuição vascular anormal às células da crista neural cefálica pode impedir o desenvolvimento embrionário nos arcos faríngeos. Soltan e Holmes (1986) mencionaram uma possível ligação entre causas genéticas e interrupção vascular, sugerindo que o EOAV pode ser resultado de um complexo malformativo.

Embora muitos autores investiguem os possíveis fatores etiológicos envolvidos no EOAV, até o momento, o fator causal não está completamente definido. Sabe-se que esse amplo espectro está envolvido diretamente com estruturas formadas a partir do 1º e 2º arcos faríngeos e que uma das hipóteses é a disrupção vascular durante o desenvolvimento desses arcos faríngeos, no início do período embrionário. Poswillo (1973) realizou um experimento com modelo animal e expôs ratas à triazene, e macacas à talidomida, em diferentes períodos embrionários e verificou que o contato com tais fármacos resultou em anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos em seus descendentes, sugerindo como mecanismo causal para essas anomalias, a formação de hematoma embriônico originado da anastomose que precede a formação da artéria estapedial, salientando ainda uma correlação entre a extensão do hematoma com a gravidade da malformação apresentada. A teoria do hematoma pode elucidar algumas anomalias craniofaciais presentes nos indivíduos com EOAV; porém, não esclarece a presença de outros sinais clínicos, como apêndices pré-auriculares isolados e anomalias extracranianas (COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989). Alguns autores sugerem que suprimento sanguíneo inadequado, durante o desenvolvimento dos arcos faríngeos, pode resultar em defeitos de migração e possíveis alterações das estruturas derivadas das células da crista neural (GORLIN et al., 1963; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989). De acordo com Salvado, Rodriguez e Guarisco (2003) anomalias de coluna vertebral,

comumente relatadas nos indivíduos com EOAV, podem ser explicadas por alterações na migração dessas células. Estudo contemplando indivíduos com EOAV com acometimento unilateral mostrou fluxo anormal da carótida, reforçando a hipótese da patogênese vascular de natureza disruptiva. O defeito vascular nestes indivíduos envolve a interrupção do fluxo sanguíneo para as estruturas supridas pela artéria estapedial do lado afetado (ROBINSON et al., 1987).

2.1.1 Manifestações clínicas

O EOAV é caracterizado por anomalias craniofaciais, envolvendo primeiro e segundo arcos faríngeos. A extrema variabilidade fenotípica é característica desta condição e microtia e/ou apêndices pré-auriculares isolados podem representar formas leves (GRABB, 1965; PASHAYAN; PINSKY; FRASER, 1970; GORLIN; PINDBORG; COHEN, 1976; ROLLNICK; KAYE, 1983; ROLLNICK et al., 1987; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; KAYE et al., 1989; KAYE et al., 1992). Outras anomalias podem estar associadas e, nem sempre, o envolvimento se limita às estruturas craniofaciais.

Rollnick et al. (1987) descreveram os achados clínicos de um grupo de 294 indivíduos com EOAV. De acordo com o resultado do estudo, observou-se que assimetria mandibular foi comum e pode ocorrer em indivíduos com microtia unilateral ou bilateral; acometimento bilateral foi frequente na presença de microtia; anomalias de coluna cervical tiveram maior possibilidade de estarem associadas a outras anomalias; indivíduos com microtia, hipoplasia mandibular, anomalia de coluna cervical e dermóide epibulbar apresentaram risco maior de associação com outras anomalias. Os autores fizeram algumas considerações quanto aos resultados obtidos, descrevendo que o grupo com acometimento bilateral apresentou hipoplasia mandibular ipsilateral ao lado com maior grau de severidade, assim como os casos com microtia bilateral; hipoplasia mandibular é comum em indivíduos com microtia uni ou bilateral; e anomalias de coluna vertebral estão provavelmente associadas a outras anomalias.

Kaye et al. (1989) realizaram análise estatística em um grupo de 297 indivíduos com microtia estudados por Rollnick e Kaye (1983) e Rollnick et al. (1987)

com o intuito de identificar subgrupos de indivíduos com quadros conhecidos ou novas combinações de sinais clínicos. De acordo com esse estudo, algumas associações foram sugeridas e analisadas a partir da origem embriológica das estruturas, e verificou-se associação positiva 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 e, microtia, anomalia de coluna cervical e dermóide epibulbar. Associação negativa foi observada para hipoplasia mandibular e microtia bilateral. Esses autores mencionam que as demais combinações que não demonstraram associação estatisticamente positiva podem representar exemplos da variabilidade de expressão da condição. O fato de microtia bilateral não apresentar associação estatisticamente positiva com hipoplasia mandibular sugere que esta combinação represente um subgrupo distinto.

Cohen, Rollnick e Kaye (1989) realizaram revisão e análise crítica sobre o EOAV, abordando aspectos nosológicos, epidemiológicos, etiológicos e patogenéticos. As características clínicas mencionadas estavam relacionadas aos achados craniofaciais de sistema nervoso central, defeitos cardíacos e outras anomalias. De acordo com esses mesmos autores, assimetria facial está presente em 20% dos casos, podendo ter envolvimento uni ou bilateral. Quando o envolvimento é bilateral (10% a 33% dos casos), um lado, normalmente, é mais acometido do que o outro. Ainda de acordo com esses autores, alterações esqueléticas acometem de 20% a 35% dos casos, sendo as malformações de coluna, como fusão de vértebras e escoliose, as mais frequentes.

Estudo contemplando 77 indivíduos com EOAV, pertencentes à casuística do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais USP/Bauru, foi anteriormente descrito por van den Ende, van Bever e Richieri-Costa (1993). A amostra incluiu 43 mulheres e 34 homens. Anomalias auriculares estavam presentes em 97,8%; anomalias oculares em 51,9%; fissura Tessier 7 em 44,2%; fissura de lábio com ou sem palato em 32,5%; fissura de palato em 24,7% e anomalia cardíaca em 9,1%. Com relação à lateralidade do EOAV, 85% dos indivíduos apresentaram envolvimento unilateral, sendo o lado direito mais acometido, em 45% dos indivíduos; e casos bilaterais totalizaram 15% da casuística.

Wan et al. (2003) estudaram os achados clínicos de 70 indivíduos com EOAV, e observaram que o acometimento craniofacial bilateral manifestou-se em 17

indivíduos e acometimento craniofacial unilateral, em 53 indivíduos, com predomínio do lado direito. Utilizando a classificação de OMENS, observaram que 18% apresentaram anomalia ocular, 59% apresentaram anomalia de mandíbula, 99% tiveram anomalias auriculares, 19% manifestaram paralisia do nervo facial, e 57% apresentaram anomalias de tecidos moles.

Tasse et al. (2005), investigaram 53 indivíduos com EOAV, caracterizando sinais clínicos e a severidade dos achados. Anomalias auriculares, incluindo microtia e/ou apêndice pré-auricular, foram verificadas em 100% de seu grupo amostral; microssomia hemifacial foi observado em 83%; fissuras orofaciais em 40%; outras anomalias oculares, excluindo o dermóide, em 25%; dermóide epibulbar em 22%. Anomalias vertebrais, urogenitais, cerebrais e cardíacas foram observadas em 19%, 18%, 17% e 15%, respectivamente. Mediante avaliação sistemática da casuística, estes autores verificaram, por meio de teste estatístico, associações significativas entre dermóide e anomalias oculares; anomalias cerebrais, anomalias oculares (com dermóide epibulbar) e fissura orofacial; baixa estatura, microcefalia, anomalias vertebrais e outras anomalias oculares (excluindo dermóide epibulbar); anomalia geniturinária, anomalia vertebral e anomalia ocular; atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, anomalia ocular e anomalia cerebral; e anomalias de extremidade e baixa estatura.

No ano seguinte, Touliatou et al. (2006) analisaram um grupo de 17 indivíduos com EOAV, mostrando que 94% da amostra apresentaram anomalias auriculares, 65% anomalias oculares, 29% anomalias neurológicas, 23% anomalias esqueléticas e geniturinárias, 18% anomalias cardíacas e 12% anomalias gastrointestinais. Hipoplasia mandibular, um sinal característico do EOAV, foi verificado em 10 indivíduos (59%), e em 9 deles, a malformação foi ipsilateral à anomalia auricular. Com relação à lateralidade do EOAV, 70% apresentaram acometimento unilateral, com predominância do lado direito.

Avaliação sistemática foi realizada por Engiz et al. (2007) em um grupo de 31 indivíduos com EOAV. Apêndice pré-auricular e apêndice cutâneo na linha oro-auricular foram os mais frequentes, presentes em 90% dos indivíduos; anomalias vertebrais em 70%; microtia em 52%; anomalias de sistema nervoso central em 47%; dermóide epibulbar e anomalias cardíacas, em 39% dos indivíduos; e as anomalias de sistema geniturinário em 23% dos indivíduos. No mesmo ano,

Stromland et al. (2007) realizaram um estudo prospectivo multidisciplinar com 18 pacientes com diagnóstico de EOAV, com o objetivo de descrever defeitos/anomalias funcionais e sistêmicas e os possíveis fatores etiológicos. Malformações sistêmicas mais frequentes incluíram anomalias de orelha (100%), malformações oculares (72%), deformidades vertebrais (67%), anomalias cerebrais (50%) e defeito cardíaco congênito (33%). Defeitos funcionais consistiram de deficiência auditiva (83%), perda visual (28%), dificuldades alimentares (50%), deficiência de fala (53%), desabilidade intelectual (39%) e traços autísticos (11%).

Estudo de Digilio et al. (2008) contemplou 87 indivíduos com EOAV, cujo critério mínimo de inclusão foi a combinação de duas características clínicas como microtia unilateral, hipoplasia mandibular unilateral, dermóide epibulbar e anomalia vertebral. Os autores observaram que 100% dos indivíduos apresentaram microtia unilateral; 97% apresentaram hipoplasia mandibular; 32% dos casos apresentaram anomalias cardíacas, e frequência de 28% foram observadas em dermóide epibulbar e anomalias cervicais. O estudo mostrou valor significativo de deficiência auditiva em 59% da amostra, apêndices pré-auriculares em 53% e desabilidade intelectual em 27%. Achados clínicos como microftalmia e fissura de lábio com ou sem palato foram encontradas em 18% e 16%, respectivamente. Apêndice cutâneo na face e cervical, coloboma de pálpebra superior e hipoplasia cerebelar foram encontrados em menos de 10% da amostra. Martelli et al. (2010) descreveram 6 pacientes com EOAV, todos com hipoplasia mandibular, assimetria facial e anomalia vertebral. Foi encontrado apêndice pré-auricular em 67%, anomalia auricular e ocular em 50% e fissura de lábio com ou sem palato em 33% dos indivíduos.

Rosa et al. (2011) estudaram anomalias auriculares em 12 pacientes com EOAV. Os 12 indivíduos apresentaram microtia, sendo 58% do lado esquerdo, 17% do lado direito e 25% bilateralmente. Os autores observaram que 67% dos indivíduos apresentaram assimetria facial e/ou apêndice pré-auricular e 33% apresentou paralisia facial unilateral. Cardiopatia congênita somou 58% da amostra; anomalias esofágicas, pulmonares e/ou alterações esqueléticas foram encontradas em 50% dos indivíduos. Alterações de sistema nervoso foram descritos em 42% e anormalidades abdominais em 33% da amostra.

Recentemente, Silva et al. (2014) publicaram um estudo contemplando uma casuística de 23 indivíduos com EOAV. Anomalias auriculares estavam

presentes em 14 indivíduos (75%); anomalias de sistema nervoso central em 5 indivíduos (38%); fissuras labiopalatinas em 7 indivíduos (35%); dermóide epibulbar em 5 indivíduos (25%) e macrostomia em 4 indivíduos (20%). Anomalias extracranianas também foram descritas com frequência de 37%, 25% e 7% para anomalias cardíacas, geniturinárias e de coluna vertebral, respectivamente. Com relação à lateralidade do EOAV, 17 indivíduos apresentaram acometimento unilateral, sendo o lado esquerdo o mais frequente (65%).

Diante da discrepância observada nas frequências dos achados clínicos nos trabalhos acima mencionados, muito provavelmente devido à diferença de critérios de inclusão e ao tamanho amostral, reforça-se a relevância dos estudos relacionados a esse amplo espectro fenotípico.

2.1.1.1 Anomalias craniofaciais

As principais anomalias craniofaciais presentes no EOAV são assimetria facial, hipoplasia do ramo mandibular, anomalias oculares, fissuras faciais e anomalias auriculares.

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, podendo se acentuar com a idade. Tecidos de revestimento adequado podem mascarar uma assimetria esquelética e, por outro lado, deficiência desses tecidos, na presença de estruturas esqueléticas adequadas, representa assimetria. Cerca de 20% dos indivíduos com EOAV apresenta acentuada assimetria facial e, 65% apresenta algum grau de assimetria (FIGUEROA; PRUZANSKY, 1982; SOLTAN; HOLMES, 1986). Na maioria dos casos, o acometimento de face é unilateral, confirmados pelos estudos de Rollnick et al. (1987), Carvalho et al. (1999) e Fan, Mulliken e Padwa (2005) que mostraram, respectivamente, frequências de 99%, 69,7% e 85%. Nos casos com envolvimento bilateral, um dos lados é sempre mais afetado do que o outro (ROLLNICK et al., 1987). Acometimento 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, van Bever e

Richieri-Costa (1993) e em 15% dos 198 descritos por Fan, Mulliken e Padwa (2005).

As anomalias oculares descritas em EOAV incluem coloboma de pálpebra superior, coloboma de íris, coloboma de nervo óptico, ptose palpebral, órbita mal posicionada, obstrução ou estenose do canal lacrimal, micro/anoftalmia, anomalias de córnea, catarata, glaucoma, estrabismo e dermóide epibulbar (COHEN, 1971; MANSOUR et al., 1985; ROLLNICK et al., 1987; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; MENON; CHAUDHURI; SAXENA, 2004; BECK et al., 2005; HON; MA; AU, 2005). Revisão de literatura mostrou frequência de 6% a 39% de dermóide epibulbar; 6% a 13% de ano/microftalmia e 3% a 8% de coloboma de pálpebra superior em indivíduos com EOAV (MANSOUR et al., 1985; ROLLNICK et al., 1987; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; VAN DEN ENDE; VAN BEVER; RICHIERI-COSTA, 1993; GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001; TASSE et al., 2005; ENGIZ et al., 2007; DEL ROCIO ARCE GONZALEZ et al., 2013; SILVA et al., 2014). Frequência discrepante de dermóide epibulbar (60%) foi relatada por Nakajima et al. (1998) e Stromland et al. (2007) e, de ano/microftalmia (35%) por Silva et al. (2014).

Diante do amplo espectro clínico do EOAV, as fissuras orofaciais têm sido relatadas por diversos autores. Mediante dados de literatura, as fissuras de lábio com ou sem palato apresentam frequência entre 7 a 35% (GRABB, 1965; ROLLNICK et al., 1987; VAN DEN ENDE; VAN BEVER; RICHIERI-COSTA, 1993; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; ROORYCK et al., 2010; SILVA et al., 2014). Nesse tipo de fissura relacionado a pacientes não síndrômicos, o lado de maior acometimento é à esquerda (WOOLF, 1971; BELLIS; WOHLGEMUTH, 1999; KIM et al., 2002; GREGG et al., 2008; GENISCA et al., 2009; DIXON et al., 2011; ALVAREZ; GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 2014). Com relação às fissuras atípicas da face, a fissura Tessier 7 é a mais relatada, apresentando frequência entre 13% a 44% nos indivíduos com EOAV (GRABB, 1965; FEINGOLD; BAUM, 1978; VAN DEN ENDE; VAN BEVER; RICHIERI-COSTA, 1993; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; STROMLAND et al., 2007; ROORYCK et al., 2010; SILVA et al., 2014). Outras fissuras atípicas também foram descritas (AYGIT; AYHAN; ORAK, 1999; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; MORRITT; GOODACRE; WALL, 2007; TANNA et al., 2012). Em um trabalho contemplando 294 indivíduos com EOAV, Rollnick et al. (1987) fizeram uma breve citação sobre os casos de fissura

labiopalatina de sua casuística. Desse total, 21 indivíduos (7%) apresentaram fissura de lábio com ou sem palato, sem apontar a lateralidade das mesmas; e 45 indivíduos (15%) apresentaram fissura de palato. Embora seja um trabalho de número amostral expressivo na literatura, os autores não mencionaram casos de fissura Tessier 7 ou outras fissuras atípicas. Alguns anos depois, van den Ende, van Bever e Richieri-Costa (1993), avaliaram um grupo de 77 indivíduos, pertencentes à casuística do presente estudo, e verificaram, com relação aos tipos de fissuras, que 44% dos indivíduos do grupo apresentaram fissura Tessier 7; 33% apresentaram fissura de lábio com ou sem palato; e 25% apresentaram fissura de palato. Entretanto, não foi possível avaliar se houve sobreposição dos tipos de fissuras nesta casuística. Anos depois, Bamforth e Machin (1996) relataram um feto com EOAV e anomalias envolvendo uma ampla fissura de lábio e palato apresentando, também, outras fissuras atípicas. Fan, Mulliken e Padwa (2005) realizaram um estudo de associação entre microssomia hemifacial e fissuras faciais com um grupo de 198 indivíduos. Dessa casuística, 10% dos indivíduos apresentaram fissura de lábio com ou sem palato; 23% apresentaram fissura Tessier 7; e 1% fissuras atípicas (Tessier 4 e 0). Stromland et al. (2007) observaram que 9 dos 18 indivíduos (50%) apresentaram fissuras orofaciais em sua casuística. De acordo com a descrição dos tipos de fissura, 6 indivíduos (33%) tiveram fissura Tessier 7, com equivalência nos casos unilaterais e bilaterais em 50%; fissura de lábio com ou sem palato foram observadas em 5 indivíduos (28%). Recentemente, Silva et al. (2014) relataram que 9 indivíduos (45%) apresentaram fissuras orofaciais, sendo 4 deles com fissura Tessier 7 (20%) e 7 indivíduos (35%) com fissura de lábio com ou sem palato. Fissuras de lábio inferior e mandibulares foram descritos, inicialmente, por Couronné (1819 apud Tanna et al., 2012). Posteriormente, Tessier propôs uma classificação para estas fissuras faciais atípicas (TESSIER, 1976). Considerando a raridade desses tipos de fissura, revisões de literatura descrevendo casos isolados são os mais encontrados. Aygit, Ayhan e Orak (1999) descreveram o caso de um bebê do sexo feminino com apêndice pré-auricular, fissura Tessier 7 à esquerda e fissura mandibular mediana. Após reavaliação com 1 ano de idade, observaram o reparo natural da fissura mandibular. Morritt, Goodacre e Wall (2007) descreveram um bebê com fissura mediana no lábio inferior. Tanna et al. (2012) descreveram um relato de caso de uma menina com EOAV que apresentou fissuras de Tessier 2 e 12; sinais clínicos adicionais, como apêndices pré-auriculares, microtia, atresia do CAE,

dermóide epibulbar, nariz bífido e hipoplasia mandibular, também foram observados nesse caso.

Anomalias de orelha externa, descritas como microtias, são alterações decorrentes de malformação, podendo manifestar-se desde uma orelha pequena até pela ausência completa dessa estrutura e podendo ocorrer como defeito isolado ou como parte de diferentes síndromes. A forma isolada ocorre com uma frequência que varia de 0,83 a 4,34 para cada 10.000 nascimentos e sua ocorrência é predominante à direita (LUQUETTI et al., 2012; LUQUETTI et al., 2013a; LUQUETTI et al., 2013b; COX et al., 2014). Já, associadas a outras anomalias, caracterizando quadros sindrômicos, a frequência varia de 20% a 60% (LUQUETTI et al., 2012; COX et al., 2014). Luquetti et al. (2013a) citam que, de modo geral, a microtia pode estar associada à anomalias cardíacas, fissura de palato, atresia de esôfago, anomalias vertebrais, ano/microftalmia e defeitos de membros. A microtia isolada é uma anomalia frequente nos indivíduos com EOAV, apenas nos casos familiares (TASSE et al., 2005; VENDRAMINI-PITTOLI; KOKITSU-NAKATA, 2009). Nos indivíduos com fenótipo de EOAV, as anomalias auriculares incluem microtia ou anotia, atresia ou agenesia do canal auditivo externo, apêndices pré-auriculares e fístulas pré-auriculares (ROLLNICK; KAYE, 1983; BELEZA-MEIRELES et al., 2014). Figueroa e Pruzansky (1982) relataram 100 indivíduos com microtia unilateral e alteração mandibular, sendo o acometimento à direita observado em 62 indivíduos e à esquerda em 38 indivíduos. Nesse estudo, os autores classificaram as microtias em grau de I a III, assim como as alterações mandibulares, e verificaram que as microtias apresentaram maior severidade se comparado às anomalias mandibulares. Trabalho de Rollnick et al. (1987) avaliaram uma amostra de 294 indivíduos com EOAV, e verificaram que 3 indivíduos não apresentavam informações quanto à microtia. Dos 291 indivíduos restantes, 193 (66%) apresentaram microtia unilateral, com o lado direito (62%) mais acometido e microtia bilateral em 98 indivíduos (34%). Kaye et al. (1989) avaliaram 297 indivíduos com microtia, verificando que 76,78% de sua amostra apresentaram microtia unilateral e 23,23% apresentaram microtia bilateral. Gibson, Sillence e Taylor (1996) observaram que 27 indivíduos (77%) dos 35 pertencentes à sua casuística apresentaram microtia. Envolvimento unilateral foi mais comum, presente em 18 indivíduos; microtia bilateral estava presente em 9 indivíduos do estudo. Mastroiacovo et al. (1995) avaliaram anomalias de orelha

externa observadas em sua casuística (n=172), incluindo casos com fenótipo de EOAV, e classificaram-nas em microtias tipo I, tipo II e anotia. Maior frequência foi observada na microtia tipo II, presente em 57,0%. Quanto à lateralidade, frequências do acometimento uni e bilateral foram observadas em 85,3% e 14,7%, respectivamente. Llano Rivas et al. (1999) realizaram um trabalho com 145 indivíduos, sendo 60% de sua amostra com microtia isolada e 40% com indivíduos com fenótipo de EOAV. Do grupo amostral, 108 indivíduos (75%) apresentaram microtia unilateral e 37 (25%) apresentaram microtia bilateral. Outros sinais clínicos, como atresia de canal e apêndices pré-auriculares, apresentaram frequência de 55% e 36%, respectivamente. Todos os trabalhos, anteriormente mencionados, apresentaram maior frequência de microtias à direita. Trabalho de Wan et al. (2003) incluíram 70 indivíduos com EOAV e microtia e utilizaram a classificação OMENS como referência dos sinais clínicos. Anomalias auriculares estavam presentes em 99% do grupo amostral. Foram avaliadas 87 orelhas e sinais clínicos como agenesia ou atresia de canal auditivo externo estavam presentes em 91,95%. Anomalias de orelha média estavam presentes em 64 orelhas (73,56%) e anomalias de orelha interna em 7 (8,04%). Bisdas et al. (2005) realizaram um trabalho avaliando anomalia de orelha interna em 14 indivíduos com EOAV. Analisando o número de orelhas (n=28), 64,29% apresentaram anomalias de orelha média e/ou interna, 7,14% apresentaram anomalias de orelha interna, 35,71% tiveram anomalias de orelha média e 21,43% apresentaram anomalias de orelha média e interna. Nesse estudo, observaram, ainda, que agenesia do canal auditivo externo estava presente em 12 indivíduos. Tasse et al. (2005), investigaram 53 indivíduos com EOAV e observaram que todos de sua casuística apresentaram microtia e/ou apêndice pré-auricular. Desse grupo, envolvimento unilateral apresentou frequência de 49,06%, com predominância do lado esquerdo; e envolvimento bilateral apresentou frequência de 50,94%. No estudo de Engiz et al. (2007), das anomalias auriculares descritas, apêndices pré-auriculares foram verificados em 90% dos indivíduos e microtia em 52%. Nos indivíduos com microtia, casos unilaterais incluíram 82% da amostra, enquanto que casos bilaterais 18%. Alta frequência de microtia foi observado no estudo de Stromland et al. (2007), em que 17 dos 18 indivíduos do grupo amostral (94%) apresentaram microtia. Nesse estudo, casos bilaterais foram observados em 9 indivíduos (53%) e casos unilaterais em 8 indivíduos (47%). Com relação à orelha média e/ou interna, dos 16 avaliados, 12 (75%) apresentaram

anomalias de orelha média; e dos 11 indivíduos com avaliação de orelha interna, 3 (25%) apresentaram anomalia. Apenas 1 indivíduo apresentou anomalia de orelha média e interna. Dentre as anomalias auriculares presentes em EOAV, Rosa et al. (2010a) observaram que 81,82% de seu grupo amostral (27 indivíduos) apresentaram microtia, apêndices pré auriculares estavam presentes em 60,61%, agenesia ou atresia do canal auditivo externo em 27,27% e fístulas pré auriculares em 9,09%. Jin et al. (2010) realizaram um estudo envolvendo 208 pacientes com microtia ou apêndice pré-auricular, associados ou não às malformações oculares e vertebrais, para investigar a frequência de colesteatoma de orelha média em pacientes com microtia e a possível relação entre o grau e a função auditiva. Em relação à malformação auricular, 34% da amostra apresentaram microtia bilateral e 65% unilateral, sendo mais expressivo do lado direito (56%); apêndice pré-auricular foi encontrado em 14,4% dos indivíduos; agenesia ou atresia do canal auditivo externo foi relatada em 98,6% dos indivíduos. Do grupo amostral (n=12) avaliado por Rosa et al. (2011), anomalia auricular estava presente em 100% dos indivíduos. Com relação ao número de orelhas (n=24), 54,17% apresentaram algum tipo de microtia, sendo 4 orelhas com microtia tipo I; 1 orelha com microtia tipo II; 7 orelhas com tipo III, e 1 orelha com tipo IV. Associação de microtia e apêndice pré-auricular foi observado em 8 indivíduos (66,67%) da amostra. Das anomalias de orelha média e/ou interna, anomalia de orelha média foi a mais frequente, presente em 8 indivíduos, e anomalia de orelha interna, em apenas 1 indivíduo. Nove indivíduos apresentaram agenesia do canal auditivo externo e 1 apresentou atresia do canal auditivo externo. No trabalho de tese realizado por Vendramini-Pittoli (2010), analisou-se 56 indivíduos, pertencentes à casuística do HRAC-USP, sendo 45 indivíduos com diagnóstico de EOAV e 11 indivíduos com EOAV e anomalia radial. Excluindo os indivíduos com EOAV radial, verificou-se a presença de microtia em 70% dos indivíduos e, analisando o tipo de microtia presente nas 63 orelhas alteradas, microtia tipo II foi a mais encontrada, com 66,67%, seguida da microtia tipo III, com 19,05%. Dados quanto à lateralidade, apontaram frequência de 55,56% para os casos unilaterais e 42,22% para os casos bilaterais. Das 90 orelhas avaliadas, anomalias de orelha média e/ou internas, foram observadas em 37 orelhas (41,11%), sendo anomalias de orelha média em 26 orelhas, anomalias de orelha interna em 1 orelha e associação de ambas as anomalias estavam presentes em 10 orelhas. Recente estudo de Silva et al. (2014), relatou que dos 20 indivíduos

de sua casuística, 14 indivíduos (45%) apresentaram microtia e 6 (30%) apresentaram apêndices pré-auriculares. Desse grupo, associação de microtia e apêndice pré-auricular foi observada em 5 indivíduos (25%). Atresia do canal auditivo externo estava presente em 6 indivíduos (30%). No mesmo ano, Hennersdorf et al. (2014), avaliaram alteração de osso temporal e orelha interna em indivíduos com EOAV. Dos 21 indivíduos de seu grupo amostral, 90% apresentaram anomalias de orelha média e 33% apresentaram anomalias de orelha interna. Os autores ressaltaram, ainda, que alterações de orelha interna nem sempre estão correlacionadas com a gravidade da alteração de orelha média e externa.

De acordo com Cox et al. (2014), 90% dos indivíduos com microtia podem apresentar uma perda auditiva no lado afetado. Deficiência auditiva tem sido amplamente citada em indivíduos com EOAV (COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; BROSCO; ZORZETTO; RICHIERI-COSTA, 2004; TOULIATOU et al., 2006; STROMLAND et al., 2007; JIN et al., 2010; HENNERSDORF et al., 2014; SILVA et al., 2014). A do tipo condutiva tem sido comumente relatada neste espectro (BASSILA; GOLDBERG, 1989; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; COUSLEY, 1993; LAMBERT; DODSON, 1996; CARVALHO et al., 1999; SCHOLTZ et al., 2001; WAN et al., 2003; BROSCO; ZORZETTO; RICHIERI-COSTA, 2004; BISDAS et al., 2005; TOULIATOU et al., 2006; STROMLAND et al., 2007; HENNERSDORF et al., 2014). Estudos mostraram frequências de 59% a 92% de deficiência auditiva nos indivíduos com EOAV, com predominância do tipo condutiva (LLANO RIVAS et al., 1999; TASSE et al., 2005; TOULIATOU et al., 2006; STROMLAND et al., 2007; DIGILIO et al., 2008). Por outro lado, Jin et al. (2010) realizaram análise audiológica em 103 pacientes do grupo amostral (n=208), constatando perda auditiva mista em 55 indivíduos (53,40%) e perda auditiva condutiva em 48 indivíduos (46,60%). No trabalho de Silva et al. (2014), 11 dos 12 avaliados apresentaram deficiência auditiva (92%). Hennersdorf et al. (2014) apontaram deficiência auditiva em 7 indivíduos (33%), sendo 4 casos com o tipo condutiva e 3 casos com o tipo mista.

Anomalias de sistema nervoso central (SNC) variam de 2% a 50% (ROLLNICK et al., 1987; PADWA; BRUNETEAU; MULLIKEN, 1993; TASSE et al., 2005; STROMLAND et al., 2007; ENGIZ et al., 2007; ROORYCK et al., 2010; ROSA et al., 2010b; ROSA et al., 2011). Wilson (1983) em um trabalho sobre defeitos cranianos em indivíduos com Síndrome de Goldenhar descreveu 2 indivíduos com

hidrocefalia dos 4 que foram observados. Aleksic et al. (1984) publicaram um trabalho com 13 indivíduos relatando anomalias de SNC presentes em um grupo de pacientes com EOAV, em que 5 deles apresentaram hidrocefalia. Esses achados incluíram também outras anomalias como encefalocele, múltiplos lipomas, estenose de aqueduto e alterações de corpo caloso, comumente relatadas por outros autores atualmente (SCHRANDER-STUMPEL et al., 1992; ENGIZ et al., 2007; ROSA et al., 2010b). Rollnick et al. (1987), observaram 38 indivíduos (13%) com anomalias de sistema nervoso central, descrevendo-as de modo geral em seu artigo. Schrande-Stumpel et al. (1992) observaram três pacientes com diagnóstico de EOAV e hidrocefalia. Dois desses pacientes apresentaram outras malformações relacionadas à SNC, como agenesia de corpo caloso e alargamento de ventrículos. Em uma amostra de 155 indivíduos, Padwa, Bruneteau e Mulliken (1993) avaliaram um grupo de 15 indivíduos, verificando hidrocefalia, agenesia de corpo caloso e encefalocele em 6 deles (40%). Tasse et al. (2005), avaliaram 48 indivíduos e relataram 8 deles (16,67%) com anomalias de SNC, sendo o lipoma o mais encontrado (37,50%); anomalias como hidrocefalia, malformação de Arnold-Chiari, comumente descritas em indivíduos com EOAV, foram descritas em 1 indivíduo cada. Estudo realizado por Engiz et al. (2007) verificou uma frequência de anomalias em sua amostra de 30%, sendo alterações de corpo caloso a anomalia mais frequente (12,90%), estando associada ou não a outras de SNC. Stromland et al. (2007), analisaram 10 pacientes observando presença de anomalias em 50% dos indivíduos. Encefalocele associado à malformação de Arnold-Chiari e alargamento de ventrículo foi verificado em 1 indivíduo da amostra (20%), ausência de septo pelúcido, alargamento de ventrículos e fissura de Sylvian também foram descritas. Estudo relatando anomalias de SNC em indivíduos com diagnóstico de EOAV foi publicado por Rosa et al. (2010b), descrevendo que 47% dos indivíduos avaliados apresentaram alterações do SNC, tais como hipoplasia cerebral, dilatação de ventrículo ou hidrocefalia, disgenesia de corpo caloso e hipodensidade frontal. Autores como Digilio et al. (2008) e Rooryck et al. (2010) encontraram frequência abaixo do relatado comumente na literatura, verificando anomalias de SNC em 5% e 2%, respectivamente.

2.1.1.2 Anomalias extracraniofaciais

2.1.1.2.1 Alterações esqueléticas

De acordo com dados de literatura, as malformações esqueléticas estão frequentemente associadas ao EOAV, principalmente as alterações envolvendo coluna vertebral, com frequência estimada entre 19% a 76,92% (AVON; SHIVELY, 1988; GIBSON; SILENCE; TAYLOR, 1996; TASSE et al., 2005; TOULIATOU et al., 2006; STROMLAND et al., 2007; SILVA et al., 2014).

Figueroa e Friede (1985) descreveram que anomalias da base do crânio e espinha cervical foram verificadas em 57 indivíduos (28%) do grupo amostral (204 indivíduos). Destes, anomalias na região da base do crânio foram encontradas em 8 indivíduos (14,03%); anomalias na região de coluna vertebral, em 38 indivíduos (66,67%); e anomalias em ambas as regiões, em 11 indivíduos (19,30%). Com relação às anomalias de coluna vertebral, a fusão teve maior frequência. Outras malformações como hipoplasia vertebral, vértebra supranumerária e escoliose, também foram relatadas. Avon e Shively (1988) avaliaram anomalias esqueléticas em um grupo de 23 indivíduos. Hemivértebra foi a malformação mais frequente, observada em 6 indivíduos (26%), seguida de escoliose e fusão vertebral, com 5 (22%) e 2 (9%) indivíduos, respectivamente. Gibson, Silence e Taylor (1996) avaliaram uma amostra de 35 indivíduos e notaram que 60% apresentaram anomalias esqueléticas. Defeitos como hemivértebras e escoliose, foram igualmente apontados em 39% dos indivíduos e fusão vertebral em 30%. Os autores citam, em seu estudo, que fusão vertebral é mais comumente relatada na região cervical e hemivértebra em região torácica. Rosa et al. (2010a) relataram 7 indivíduos com anomalia de costela em seu trabalho.

Estudos com avaliação radiológica de 31 indivíduos foi realizado por Engiz et al. (2007), que descreveram uma frequência de anomalias vertebrais em 70% de sua casuística, sendo mais observada a fusão vertebral, seguida de escoliose, presentes em 36% e 27%, respectivamente; e, segundo os autores, as malformações na região da coluna cervical são as mais observadas nos indivíduos com EOAV. McKay et al. (2012), fizeram uma revisão das anomalias em espinha cervical presentes em diversas síndromes genéticas e observaram que indivíduos

com EOAV, comumente, apresentam fusão vertebral, escoliose, hemivértebra e anomalias de costelas.

Com relação à região da coluna vertebral mais afetada, estudo de Stromland et al. (2007), verificou que 10 (76,92%) dos 13 indivíduos com avaliação de coluna vertebral apresentaram malformações, descrevendo que anomalias da região cervical foram as mais verificadas (69%). Digilio et al. (2008) também verificaram anomalias em seu grupo amostral (87 indivíduos), porém não pormenorizaram tais malformações, mencionando que 28% apresentaram malformação de coluna vertebral na região cervical e 17% apresentaram na região torácica e/ou lombar.

Dados pormenorizados com relação às anomalias de costela são limitados na literatura. Dentre os autores que citam essas malformações, agenesia, hipoplasia e fusão de costela são as mais observadas (AVON e SHIVELY, 1988; GIBSON; SILLENCE; TAYLOR, 1996; ROSA et al., 2010a; AL KAISSI et al., 2014). Avon e Shively (1988) relataram em seu estudo, que 4 dos 23 indivíduos avaliados (17,39%), apresentaram anomalia de costelas. Gibson, Sillence e Taylor (1996) avaliaram um grupo de 35 indivíduos e 19 deles apresentaram anomalias de costela (54,29%); entretanto, 4 indivíduos também apresentaram anomalia radial.

Recentemente, Al Kaissi et al. (2014) publicaram um estudo em que avaliaram, por meio de tomografia computadorizada, 6 indivíduos com EOAV e mencionaram a presença de fusão vertebral, hemivértebra, escoliose e torcicolo entre as anomalias de coluna vertebral. Três indivíduos tiveram envolvimento de coluna cervical e outros 3 tiveram envolvimento concomitante da coluna cervical e torácica. Silva et al. (2014) realizaram um estudo sobre características clínicas e citogenéticas de pacientes com EOAV e mencionaram que 7 indivíduos (35%) do grupo amostral apresentaram algum tipo de malformação de coluna vertebral. Dentre as anomalias descritas, referiram-se à hemivértebra em 3 indivíduos, escoliose em 2 indivíduos e fusão vertebral em 1 indivíduo.

2.1.1.2.2 Anomalias cardiovasculares

Anomalias cardíacas têm sido relatadas em 5% a 58% dos indivíduos com EOAV (SHOKEIR, 1977; ROLLNICK et al., 1987; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; MORRISON et al., 1992; KUMAR et al., 1993; TASSE et al., 2005; TOULIATOU et al., 2006; ENGIZ et al., 2007; DIGILIO et al., 2008; STROMLAND et al., 2007; ROSA et al., 2010a; BARISIC et al., 2014; SILVA et al., 2014). A principal razão dessa variabilidade parece estar relacionada aos diferentes critérios de diagnóstico utilizados. Shokeir (1977) incluiu, em seu estudo, somente os casos com EOAV mais graves e encontrou uma frequência de 58% de defeitos cardíacos congênitos. Frequência semelhante (54%) foi encontrada por Greenwood et al. (1974). Já, Rollnick et al. (1987) incluíram muitos casos leves com microtia isolada e somente poucos com anomalias mais graves e óbito precoce, observando somente 5% de seus pacientes com defeitos cardíacos congênitos. Os defeitos conotruncais e septais são as anomalias cardíacas mais relatadas em EOAV (FRIEDMAN; SARACLAR, 1974; GREENWOOD et al., 1974; SHOKEIR, 1977; ROLLNICK et al., 1987; MORRISON et al., 1992; KUMAR et al., 1993; WERLER et al., 2004b).

Entre os anos de 1969 a 1989, Morrison et al. (1992) investigaram anomalias cardíacas em 25 indivíduos com características fenotípicas de EOAV. Apenas 8 indivíduos (32%) apresentaram algum tipo de anomalia cardíaca. Defeito de septo ventricular (DSV) foi a malformação mais encontrada nesse grupo (50%). Outras malformações associadas à DSV, como defeito de septo atrial ou estenose pulmonar; ou hipoplasia de tronco pulmonar e defeito de veia cava estavam presentes em 1 indivíduo, assim como Tetralogia de Fallot. No ano seguinte, Kumar et al. (1993) investigaram um grupo de 33 indivíduos com fenótipo de EOAV e encontraram uma frequência de 19% com defeitos cardíacos congênitos, sendo defeitos conotruncais os mais encontrados.

Derbent et al. (2003) avaliaram a frequência de deleção no cromossomo 22q11.2 em 30 pacientes com defeitos cardíacos conotruncais. Nove indivíduos (30%) da amostra revelaram deleção por meio da análise de hibridação in situ (FISH). Os autores descreveram que um dos indivíduos que tiveram a deleção, apresentou características fenotípicas do EOAV, envolvendo microtia unilateral, atresia de CAE, assimetria facial, hipoplasia mandibular, paralisia do nervo facial,

platibasia e fusão vertebral cervical e torácica. Investigação cardíaca nesse indivíduo evidenciou dextrocardia de *situs inversus*, dupla via de saída do ventrículo direito, estenose pulmonar e defeitos de septo ventricular. Digilio et al. (2008) realizaram um estudo para avaliar as anomalias cardíacas congênitas em indivíduos com diagnóstico de EOAV. A casuística desse trabalho foi de 87 indivíduos e verificou-se que 28 desses (32%) apresentaram defeitos cardíacos congênitos; dentre eles, os defeitos conotruncais (39%) e defeitos septais (32%) apresentaram maior frequência. Estudos realizados por Engiz et al. (2007) e Rosa et al. (2010a) apresentaram frequência de 39% de anomalias cardíacas em suas respectivas casuísticas. Rosa et al. (2010a) entretanto descreveram, por meio de análise retrospectiva, os tipos de cardiopatias e as frequências encontradas em sua amostra de EOAV (n=33). Dos 13 indivíduos que apresentaram malformações cardíacas, foram observados defeitos conotruncais em 5 indivíduos (38,46%), com predomínio de Tetralogia de Fallot; defeitos septais em 3 indivíduos (23,08%), predominando comunicação interatrial; e outros defeitos cardíacos em 5 indivíduos (38,46%), predominando persistência do canal arterial. Revisão de literatura demonstrou alguns relatos de casos de indivíduos com diagnóstico de EOAV e diferentes anomalias cardíacas (BAMFORTH; MACHIN, 1996; LIN et al., 1998; DERBENT et al., 2005). Devido ao fato de diversas anomalias serem descritas em indivíduos com diagnóstico clínico de EOAV, Beleza-Meirelles et al. (2014) sugeriram que uma investigação cardiológica faça parte da avaliação clínica desses indivíduos.

2.1.1.2.3 Anomalias renais

Estudos apontam anomalias renais em indivíduos com EOAV, com frequência variando entre 8% a 17% (TASSE et al., 2005; ENGIZ et al., 2007; ROSA et al., 2010a). Tasse et al. (2005) relataram indivíduos com agenesia renal, hipoplasia renal e hidronefrose. Engiz et al. (2007) descreveram 4 indivíduos com anomalias renais, descrevendo-as como dilatação renal e agenesia renal. Martelli et al. (2010) descreveram características clínicas de 6 indivíduos com EOAV e verificaram que 2 deles apresentaram anomalia renal. Rosa et al. (2010a) verificaram uma frequência de anomalias renais de 12% em sua amostra, sem pormenorizar os achados.

2.1.1.2.4 Anomalias menos frequentes

Outros achados clínicos, menos comuns, tais como hipoplasia de língua, língua bífida, glossoptose, insuficiência velofaríngea, hipoplasia e/ou agenesia pulmonar, atresia de esôfago, espinha bífida, microgenitália, hipospádia, ânus imperfurado, polidactilia e vitiligo, entre outros, têm sido relatados na literatura como achados clínicos do EOAV (FIGUEROA; FRIEDE, 1985; ROLLNICK et al., 1987; AVON; SHIVELI 1988; GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; TASSE et al., 2005; DIGILIO et al., 2008; MCKAY et al., 2012; GAURKAR et al., 2013; AL KAISSI et al., 2014; SILVA et al., 2014).

2.1.2 Diagnóstico diferencial

Considerando a ampla variabilidade clínica do EOAV, é essencial observar alguns sinais clínicos que podem sobrepor outros quadros que cursam com anomalias das estruturas derivadas dos arcos faríngeos e que devem ser diferenciados 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, espectro oculoauriculovertebral com anomalia radial, síndrome CHARGE e as associações VATER e MURCS.

A síndrome de Treacher-Collins é caracterizada, clinicamente, por fendas palpebrais oblíquas para baixo, coloboma de pálpebra inferior, hipoplasia de arcos zigomáticos, macrostomia, micrognatia e anomalias auriculares, podendo apresentar, ainda, fissura palatina e deficiência auditiva (DIXON, 1996). Atualmente, classifica-se em três tipos: Treacher-Collins tipo 1 [OMIM #154500] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014a), com padrão de herança autossômica dominante e caracterizada por mutação no gene *TCOF1* (DIXON, 1996); Treacher-Collins tipo 2 [OMIM #613717] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014b), também com padrão de herança autossômica dominante e caracterizada por mutação no gene *POLR1D* (DAUWERSE et al., 2011); e Treacher-Collins tipo 3 [OMIM #248390] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014c) de herança autossômica recessiva e caracterizada

por mutação no gene *POLR1C* (DAUWERSE et al., 2011). Esta condição difere do EOAV 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 primeiro e segundo arcos faríngeos e dermóide epibulbar são característicos da displasia oculoauriculofrontonasal [OMIM%601452] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014m) que se diferencia do EOAV pelo envolvimento da linha média.

A síndrome de Nager [OMIM 154400] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014d) é uma disostose mandibulofacial com defeito radial associado. É uma condição autossômica dominante e é identificada pela mutação no gene *SF3B4* (BERNIER et al., 2012). Difere do EOAV pela simetria das anomalias de face e aurículas e, pela ausência de dermóide epibulbar.

Genée-Wiedemann [OMIM 263750] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014e), condição autossômica recessiva, apresenta como achados clínicos: hipoplasia malar, ectrópio de pálpebra inferior, micrognatia, anomalias auriculares e malformações envolvendo o primeiro e quinto dígitos. Caracteriza-se pelo padrão de herança autossômica recessiva e mutações no gene *DHODH* (NG et al., 2010). Difere do EOAV, não somente pelos achados craniofaciais, mas, também, pelo padrão de envolvimento dos membros.

A síndrome da microtia, atresia aural e surdez condutiva [OMIM %251800] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014j) é caracterizada, principalmente, pela anomalia auricular (uni ou bilateral), deficiência auditiva condutiva e atresia de canal auditivo externo. Sinais clínicos adicionais como assimetria facial, macrostomia, apêndices pré-auriculares e anomalias de orelha média também podem fazer parte deste quadro, dificultando a diferenciação entre esta síndrome e o EOAV. Herança autossômica dominante e recessiva têm sido consideradas (OLIVEIRA et al., 1989; GUPTA; PATTON, 1995). Todos os achados clínicos presentes nos casos relatados fazem parte do EOAV. Dermóide epibulbar, sinal clínico frequente, porém, não mandatório no EOAV, não foi descrito em nenhum caso com a síndrome da microtia, atresia aural e surdez condutiva.

A síndrome de Townes-Brocks [OMIM 107480] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014l) tem como principais características anomalias auriculares,

polegar trifalângico e ânus imperfurado. Anomalias cardíacas e renais são também observadas nesta condição. É transmitida por modelo de herança autossômica dominante e é caracterizada por mutação no gene *SALL1*. 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] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014k) é caracterizada por fístulas ou cistos branquiais, fístulas pré-auriculares, malformação auricular, anomalia renal e deficiência auditiva. Apresenta padrão de herança autossômica dominante e está relacionada à mutação no gene *EYA1* e no gene *SIX5* (SANCHEZ-VALLE et al., 2010). A presença de fístulas e a ausência de assimetria facial, nesta condição, a torna distinta do EOAV.

O EOAV com anomalia radial [OMIM %141400] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014o) tem característica clínica semelhante ao EOAV, diferindo-se do EOAV por apresentar defeitos radiais de membros e anomalias de polegar. Padrão de herança autossômica dominante tem sido considerada e sua etiologia genética ainda não foi relatada.

A síndrome de CHARGE [OMIM #214800] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014p) é caracterizada por paralisia facial; coloboma de íris ou de coróide ou de retina ou de nervo óptico; atresia de coanas; fissura labiopalatina; disfagia; anomalias auriculares, cardíacas, genitais; e atraso de crescimento e desenvolvimento. Apresenta padrão de herança autossômica dominante e mutação nos genes *SEMA3E* (LALANI et al, 2004) e *CHD7* (BERGMAN et al., 2008; WICENT et al., 2008) têm sido descritas. Embora exista sobreposição clínica entre essa condição e o EOAV, o padrão facial e a ausência de assimetria facial, nos indivíduos com síndrome de CHARGE, tornam distintas estas duas condições.

Associação VATER [OMIM 192350] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014q) e associação MURCS [OMIM 601076] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014r), embora apresentem alguns sinais clínicos do EOAV, são condições fenotipicamente distintas deste.

A síndrome de Wildervanck [OMIM %314600] (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014s) é caracterizada por surdez congênita, anomalia de Klippel Feil

e anomalia de Duane. Não apresenta um padrão de herança definido e literatura relata maior frequência no sexo feminino, sugerindo possível mutação ligada ao cromossomo X, e letal em homens hemizogotos (ABU-AMERO et al., 2014). Sobreposição clínica com EOAV dificulta o diagnóstico; entretanto, anomalia de Duane é sinal clínico cardinal na síndrome de Wildervanck.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Investigar os sinais clínicos de uma amostra de indivíduos com diagnóstico de espectro oculauriculovertebral.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular a frequência dos sinais clínicos presentes nos indivíduos com espectro oculauriculovertebral;
- Estabelecer possíveis associações entre os principais achados clínicos observados nos indivíduos da presente casuística.

4 Indivíduos Estudados e Métodos

4 INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

A amostra do presente trabalho foi composta por 389 indivíduos com diagnóstico clínico inicial de EOAV ou de microtia isolada, de ambos os sexos, sem restrição de etnia, faixa etária e regularmente matriculados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP).

O critério mínimo estabelecido para o estudo foi a presença de microtia isolada e/ou apêndice pré-auricular associados, ou não, à hipoplasia mandibular. Condições clínicas delineadas na literatura que cursam com microtia, tais como, síndromes com disostose mandibulofacial; síndrome branquio-oto-renal; displasia oculoauriculofrontonasal e espectro oculoauriculovertebral com defeito radial foram excluídas.

4.2 PROCEDIMENTOS

O presente estudo, de caráter retrospectivo, contemplou os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão, os quais foram, previamente, selecionados a partir do banco de dados clínicos da Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (SGCBM-HRAC-USP). Todos esses indivíduos foram avaliados pelos profissionais dessa seção, os quais foram, também, os responsáveis pelo diagnóstico clínico.

Após verificação das condições de elegibilidade, foi realizada a análise de prontuários dos indivíduos selecionados pela pesquisadora. Os dados obtidos foram transcritos em protocolo de pesquisa (Apêndice A), o qual incluiu informações sobre sexo, data de nascimento do indivíduo participante, idade dos pais na concepção, tempo gestacional, intercorrências gestacionais (uso de substâncias químicas, sangramento, exposição à radiação, traumas físicos, doenças crônicas e/ou

infecciosas, etc.), dados perinatais (condições de nascimento, tipo de parto e medidas antropométricas), intercorrências neonatais e história familiar (recorrência, consanguinidade parental e presença de outras anomalias) e descrição pormenorizada do fenótipo morfológico. Os dados de prontuários, referentes aos achados clínicos, foram complementados pela avaliação da documentação de imagem (slides e/ou fotografias digitalizadas) quando presente no banco de dados da Instituição. Exames complementares, como tomografia computadorizada, cintilografia, radiografias e outros exames realizados, anteriormente, pelos participantes e disponíveis nos arquivos do HRAC-USP, também foram analisados. Posteriormente, os dados obtidos foram transferidos para uma planilha, no programa Excel, como instrumento facilitador para a computação dos dados obtidos e para a análise estatística pertinente.

Considerando-se que se trata de um estudo retrospectivo, com número grande de participantes na amostra e análise estatística dos dados, não foi necessário elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma vez que não houve identificação dos sujeitos da pesquisa. Para a utilização da documentação de imagem dos sujeitos da amostra, solicitou-se autorização dos participantes e/ou responsáveis e assinatura do Formulário de Permissão para Uso de Registros para Fins Científicos (Anexo A). Para tal procedimento, os participantes selecionados foram esclarecidos sobre a pesquisa, durante os retornos ambulatoriais de rotina, respeitando-se a agenda de atendimentos pré-estabelecida.

O presente estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP (Número do Parecer 345.792) (Anexo B).

4.2.1 Critérios de análise

Para o presente estudo, os seguintes aspectos foram abordados para análise dos resultados: história familiar, antropometria, lateralidade do acometimento craniofacial, grau de envolvimento craniofacial, fissura orofacial, anomalia de orelha, tipo de deficiência auditiva e outros sistemas envolvidos.

Considerou-se **recorrência familiar** os casos que apresentaram, até a terceira geração, indivíduos com sinais clínicos do EOAV, incluindo apêndice pré-

auricular e/ou microtia e/ou hipoplasia mandibular, entre outros. Dados referentes à **gemelaridade** foram considerados como concordante quando a irmandade apresentou pelo menos um dos achados clínicos pertencentes ao EOAV. **Consanguinidade parental** foi considerada como $F=\frac{1}{16}$ para aparentados em 1º grau; $F=\frac{1}{32}$ para aparentados em 2º grau e $F=\frac{1}{64}$ para aparentados em 3º grau.

Para análise dos **percentis antropométricos**, ao nascimento e na data da avaliação genético-clínica, utilizou-se a tabela de Tanner e Whitehouse (1976).

Em relação à descrição da **lateralidade do acometimento craniofacial**, considerou-se unilateral, aqueles que apresentaram, pelo menos, um dos seguintes sinais clínicos: dermóide epibulbar, fissura Tessier 7, microtia, apêndice pré-auricular e ectopia pré-tragal. Envolvimento craniofacial bilateral foi considerado na presença de acometimento de ambos os lados, mesmo diante de sinal clínico leve em um dos lados acometidos (Figura 7: A1-J3).

Para o **grau do acometimento craniofacial**, utilizou-se como referência o apêndice pré-auricular e as anomalias auriculares. Para os indivíduos que apresentaram acometimento craniofacial unilateral, considerou-se o lado acometido. Já, para os indivíduos com acometimento craniofacial bilateral, o grau considerado foi o lado mais grave.

Estabeleceu-se o seguinte critério:

- **Acometimento craniofacial leve:** indivíduos com apêndice pré-auricular e/ou microtia tipo I (Figura 7: C1-C3);
- **Acometimento craniofacial moderado:** indivíduos com ectopia pré-tragal e/ou microtia tipo II (Figura 7: D1-D3);
- **Acometimento craniofacial severo:** microtia do tipo III e IV (Figura 7: J1-J3).

Para a descrição das **fissuras labiopalatinas**, serão considerados dois grupos etiologicamente distintos: fissura de lábio com ou sem palato e fissura de palato (FOGH-ANDERSEN, 1942).

Para a descrição das **fissuras atípicas da face**, utilizar-se-á o sistema de classificação anatômico e descritivo proposto por Tessier (1976), conforme Figura 8.

Nota 1: Lateralidade do acometimento craniofacial: (A1-B3) acometimento craniofacial unilateral; (C1-J3) acometimento craniofacial bilateral;

Nota 2: Grau de acometimento craniofacial: (C1-C3) acometimento craniofacial leve; (D1-D3) acometimento craniofacial moderado; (J1-J3) acometimento craniofacial severo.

Figura 7 - Aspectos clínicos de indivíduos da presente casuística

Fonte: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Picture_Tessier_classification.jpg. Acesso em: 22 abr. 2014.

Figura 8 - Classificação das fissuras atípicas da face

Para a descrição das **anomalias auriculares**, será utilizada a classificação de Weerda (1988) e Hunter et al. (2009):

- *Microtia tipo I*: consiste de uma orelha pequena com todos os componentes de uma aurícula normal (Figura 9: A-E);
- *Microtia tipo II*: apresenta algumas estruturas de uma orelha normal (Figura 9: F-J);
- *Microtia tipo III*: apresenta algumas estruturas auriculares; porém, nenhuma dessas estruturas é reconhecida como componente auricular (Figura 9: K-O);
- *Anotia*: consiste na ausência completa da aurícula (Figura 9: P-S);

(A-E) microtia tipo I; (F-J) microtia tipo II; (K-O) microtia tipo III; (P-S) microtia tipo IV.

Figura 9 - Anomalias auriculares: tipos de microtia

- *Apêndice pré-auricular*: pequena protusão não cartilaginosa localizada anteriormente à inserção da aurícula (Figura 10: A-E);
- *Apêndice auricular*: pequena protusão na aurícula;

- *Ectopia pré-tragal*: tecido cartilaginoso, de forma variável, localizado anteriormente ao canal auditivo externo. Essa estrutura é complexa e deve ser distinguida do apêndice pré-auricular (Figura 10: F-J).

(A-E) Apêndice pré-auricular; (F-J) Ectopia pré-tragal.

Figura 10 - Anomalias auriculares

Para a descrição do tipo das **deficiências auditivas** encontradas, será considerado 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 sensorioneural*: 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). Nesse caso há associação de perda auditiva condutiva com perda auditiva sensorioneural.
- *Anacusia*: ausência de resposta em todas as frequências avaliadas.

As associações foram estabelecidas entre alguns dos principais achados clínicos do EOAV. Estas foram realizadas de maneira aleatória e a partir da experiência clínica dos profissionais da SGCBM-HRAC-USP. As associações foram analisadas por meio de teste estatístico, verificando-se se estas foram estatisticamente significantes ou não. Para as associações abordando as anomalias

oculares, considerou-se dermóide epibulbar, ano/microftalmia, coloboma de íris e coloboma de pálpebra superior e, para as associações envolvendo anomalias de coluna vertebral, incluiu-se escoliose, cifose, hiperlordose, fusão de vértebras e hemivértebras.

4.3 FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados do trabalho foram de forma descritiva, usando as frequências absolutas (n) e relativas (%). Para se estabelecer a significância das associações foram aplicados o teste não paramétrico de Qui-quadrado (adotando nível de significância de 5%) e o cálculo *odds ratio* com intervalo de confiança.

5 Resultados e Discussão

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A casuística deste estudo contemplou 389 indivíduos com diagnóstico clínico inicial de EOAV, cadastrados no Banco de Dados da Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (SGCBM-HRAC-USP), previamente avaliados por geneticistas clínicos da mesma seção. Neste estudo foram analisados um total de 487 prontuários, sendo excluídos 98 indivíduos (20,12%). A não inclusão destes se deu devido a dados insuficientes (15,31%), à revisão de diagnóstico (30,61%), à reavaliação e confirmação diagnóstica em retornos ambulatoriais (44,90%) e, ainda, casos sem os critérios mínimos de inclusão (9,18%).

No presente estudo, observou-se 223 indivíduos (57,32%) do sexo masculino, e 166 indivíduos do sexo feminino (42,67%), em uma proporção de 4:3, com idade média, na primeira avaliação, de 8,7 anos (variação de 18 dias a 53,9 anos). Levantamento de literatura mostrou desvio da razão sexual para o sexo masculino em uma proporção de 3:2 (TASSE et al., 2005; STROMLAND et al., 2007; SILVA et al., 2014) e de 2:1 (ROLLNICK et al. 1987; KEOGH et al., 2007). Entretanto, alguns estudos mostraram razão sexual de 1:1 (FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; ENGIZ et al., 2007; ROORYCK et al., 2010). Considerando os principais trabalhos sobre o EOAV com amostras distintas e significativas, observou-se que, independentemente do critério mínimo de inclusão adotado em cada estudo, a razão sexual calculada com todas as amostras desses trabalhos mostrou desvio para o sexo masculino na proporção de 4:3 (ROLLNICK et al., 1987; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; TASSE et al., 2005; ENGIZ et al., 2007; KEOGH et al., 2007; STROMLAND et al., 2007; ROORYCK et al., 2010). Esse dado corrobora com o desvio sexual encontrado na presente casuística.

Em relação à média de idade dos genitores, na época da concepção, os valores obtidos, na presente casuística (27 e 30 anos, respectivamente para as idades materna e paterna), foram concordantes com a população normal mencionada no trabalho de Jones et al. (1975), indicando que não há influência da idade materna e paterna na etiologia do EOAV.

Consanguinidade parental foi observada em 8 casos (2,22%) ($F=1/16$ em 5 casos; $F=1/32$ em 2 casos e $F=1/64$ em 1 caso) do presente estudo. Dados de literatura mostraram consanguinidade parental em apenas 4 casos com EOAV, o que sugere que a consanguinidade pode não estar relacionada com a ocorrência desta condição (WITTERS et al., 2001; BRADY et al., 2002; BERGMANN et al., 2003; ONER et al., 2004; MUÑOZ-PEDROZA; ARENAS-SORDO, 2013).

Dos 360 casos informativos da amostra, observou-se recorrência familiar em 56 casos (15,56%). Destes, recorrência vertical, sugerindo herança autossômica dominante, foi observada em 52 casos (92,86%), sendo que 34 destes sugeriram penetrância incompleta do gene e 5 casos (9,62%) sugeriram tanto herança autossômica quanto ligada ao X dominante. Já, recorrência horizontal foi observada em 4 casos (7,14%), sugerindo herança autossômica recessiva, dos quais em 1 deles, a possibilidade de herança ligada ao X recessiva também foi considerada. Literatura mostra 76 casos sugerindo herança autossômica dominante (HERMANN; OPITZ, 1969; SUMMITT, 1969; PARVING, 1978; SETZER et al., 1981; REGENBOGEN et al., 1982; ROLLNICK; KAYE, 1983; ROBINOW et al., 1986; SINGER et al., 1994; STOLL et al., 1998; TASSE et al., 2005; TASSE et al., 2007; VENDRAMINI-PITTOLI; KOKITSU-NAKATA, 2009; TUG; ATASOY; KOYBASI SANAL, 2012; BALLESTA-MARTÍNEZ et al., 2013; MUNOZ-PEDROZA; ARENAS-SORDO, 2013). Com relação à herança autossômica recessiva, a literatura é escassa e poucos casos têm sido descritos (SARAUX; GRIGNON; DHERMY, 1963; KIRKE, 1970; KRAUSE, 1970; FARRA et al., 2011).

Quanto à gemelaridade, observou-se 15 pares de gêmeos (3,85%), na presente casuística. Em relação ao fenótipo do EOAV, observou-se discordância de sinais clínicos em 13 pares de gêmeos (86,67%) e concordância em 1 par (6,67%). Em um dos casos gemelares, um dos gêmeos resultou em ovo anembrionado. Considerando o sexo dos gemelares, houve discordância em 2 pares de gêmeos (13,33%) e concordância em 12 pares (80%). Gêmeos monozigóticos concordantes e discordantes e gêmeos dizigóticos discordantes para o fenótipo EOAV têm sido relatados na literatura; entretanto, ausência de informação sobre zigosidade, na presente casuística, não permite comparar os dados encontrados, no presente estudo, com os da literatura.

Informações sobre antecedentes gestacionais foram obtidas de 338 genitoras. Destas, intercorrências gestacionais relevantes foram relatadas em 51 casos. Em relação às doenças maternas, 6 genitoras apresentaram diabetes (2 com diabetes materno, 3 com diabetes gestacional e 1 com diabetes não especificado); 1 genitora apresentou rubéola, 1 toxoplasmose e 1 contraiu malária, no primeiro trimestre gestacional. Exposição a agentes teratogênicos foi observado em 6 casos dos 51 mencionados. Destes, 3 foram expostos ao ácido retinóico, 1 ao misoprostol, 1 à cloroquina e 1 ao álcool associado à droga ilícita (cocaína). Sangramento no primeiro trimestre foi mencionado em 33 casos, sendo que 1 deles apresentou, também, poliidrânio. Gestação na vigência do dispositivo intrauterino (DIU) foi mencionada por 3 genitoras, sendo que, em 2 delas, houve sangramento.

De forma geral, os fatores ambientais são, particularmente, nocivos no primeiro trimestre gestacional. A exposição ao mesmo teratôgeno, em diferentes momentos da gestação, pode acarretar diferentes anomalias de diferentes graus de acometimento e, a suscetibilidade a este agente depende do genótipo do concepto (COHEN, 1997). Anomalias do EOAV têm sido observadas em crianças de mães expostas a vários agentes considerados teratogênicos (GRIX, 1982; JOHNSON; FINEMAN, 1982; EWART-TOLAND et al., 2000; WANG; MARTÍNEZ-FRÍAS; GRAHAM, 2002; CHEN; CHANG, 2004; WERLER et al., 2004a). Mães diabéticas têm apresentado risco aumentado de 2 a 6 vezes para anomalias congênitas e, ainda, o pobre controle glicêmico no período gestacional pode aumentar, substancialmente, o risco de malformações (BECERRA et al., 1990; ROSENN et al., 1994). Relatos de filhos de mães diabéticas com características consistentes do diagnóstico de EOAV sugerem possível relação etiológica entre o fenótipo desta condição com o diabetes materno (EWART-TOLAND et al., 2000; WANG; MARTÍNEZ-FRÍAS; GRAHAM, 2002). Interferência na migração das células da crista neural, ocasionada pela ação do diabetes materno, acarreta o envolvimento das regiões do primeiro e segundo arcos faríngeos e cardíaca (WANG; MARTÍNEZ-FRÍAS; GRAHAM, 2002). Diante disso, as anomalias auriculares, mandibulares e, ainda, a cardiopatia observadas em alguns indivíduos da presente casuística, podem ser decorrentes do diabetes materno. De acordo com Rosano et al. (2000), outros defeitos em estruturas originadas da crista neural reflete, também, a disrupção do

campo politópico do desenvolvimento primário, fundamentando, assim, a presença de indivíduos com anomalia renal e de coluna vertebral, no presente estudo.

Ingestão materna de ácido retinóico ou isotretinoína (análogo da vitamina A), no primeiro trimestre gestacional, pode resultar em crianças com malformações auriculares, incluindo anotia e microtia grave. Com o aumento do uso desta medicação para tratamento de acne por mulheres jovens em idade fértil, o risco de teratogênese em áreas de cabeça e pescoço aumenta. Exposição ao ácido retinóico está associada à alta frequência de abortos espontâneos ou de nascimento de crianças com múltiplas anomalias congênitas. A maioria resulta em defeitos de nascimento, incluindo padrão característico de anomalias craniofaciais, microtia/anotia, micrognathia, fissura de palato, defeitos cardíacos conotrunciais, defeitos do timo, anormalidades da retina ou nervo óptico e malformações do sistema nervoso central (BENKE, 1984; STERN; ROSA; BAUM, 1984; JAHN; GANTI, 1987; CULLINS; PRIDJIAN; KAYE, 1994). É possível que um importante mecanismo de teratogênese do ácido retinóico seja um efeito deletério sobre a atividade das células da crista neural, resultando em malformações craniofaciais, cardíacas e do timo (LAMMER et al., 1985; JOHNSTON; BRONSKY, 1995; FAN; MULLIKEN; PADWA 2005). Os 3 casos da presente casuística apresentaram microtia e um deles apresentou, ainda, outras anomalias do EOAV. Anomalias de órgãos internos não foram investigadas nestes casos. Considerando que a microtia é um achado clínico comum nos indivíduos expostos ao ácido retinóico, é possível que a influência deste teratógeno esteja relacionada com o fenótipo do EOAV.

Efeito teratogênico do misoprostol tem sido descrito em diversos estudos e o espectro fenotípico observado em crianças com exposição pré-natal a este teratógeno é altamente variável, sendo a sequência de Moebius a mais comum. Diversas anomalias tais como hidrocefalia, encefalocele, holoprosencefalia, fissura de palato, fissura de lábio e palato, trismo, artrogripose, anomalia de Poland, defeito transversal de membros, pés equinovaros, anéis de constrição e microssomia hemifacial têm sido também observadas em crianças com exposição ao misoprostol (GONZALEZ et al., 1993; GONZALEZ et al., 1998; ORIOLI; CASTILLA, 2000; PIERMEZ et al., 2010; BARBERO et al., 2011; VAUZELLE et al., 2013). Misoprostol pode atuar diretamente na disrupção vascular ou indiretamente no aumento da contração uterina, resultando em maior risco de anomalias. A disrupção vascular é

considerada, por alguns autores, mecanismo patogénico do EOAV (POSWILLO, 1973, 1976). O caso da presente casuística, anteriormente descrito por Vendramini-Vendramini-Pittoli et al. (2013), reforça a relação entre exposição materna ao misoprostol, disrupção vascular e fenótipo do EOAV.

Dentre os diversos teratógenos, o álcool tem recebido grande atenção por ser a causa mais comum de deficiência intelectual e atraso de crescimento em crianças (GORLIN; COHEN; HENNEKAM, 2001). Sabe-se que a cocaína é utilizada, frequentemente, em conjunto com álcool, cigarros e outras drogas ilícitas, o que dificulta separar seu efeito das outras substâncias (FRANK, 1988). Não existem, na literatura, relatos de casos com fenótipo de EOAV associado à exposição materna ao álcool. Por outro lado, fenótipo do EOAV associado à anomalia radial foi descrito em um indivíduo com exposição materna ao álcool associado à cocaína (LESSICK; VASA; ISRAEL, 1991). Estes autores hipotetizaram que os efeitos da cocaína poderiam resultar em disrupção vascular, levando ou potencializando as características clínicas do EOAV. Werler et al. (2004a) estudaram 230 casos com microsomia hemifacial, dos quais, 3 indivíduos apresentaram antecedente de exposição materna à cocaína. Estes mesmos autores sugeriram que a exposição vasoativa estava associada à disrupção vascular. Considerando-se esta hipótese e antecedente de exposição tanto ao álcool quanto à cocaína, prematuridade e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, observados no caso da presente casuística, reforçam a possibilidade destes teratógenos estarem relacionados com o fenótipo do caso em questão.

Sangramento vaginal no primeiro e segundo trimestres gestacionais tem sido descrito em mães de crianças com EOAV. Sabe-se que o sangramento vaginal pode sugerir alterações na placenta, provavelmente de natureza vascular (WILSON; BARR, 1983; WERLER et al., 2004a). Considerando que um dos mecanismos patogénicos do EOAV é a disrupção vascular, é possível que exista uma relação de causa e efeito. Dos 33 casos, todos apresentaram estudo citogenético normal. A maioria (75,76%) apresentou ausência de outras anomalias associadas ao EOAV, o que poderia, talvez, sugerir a hipótese da disrupção vascular ser considerada um mecanismo patogénico, nestes casos. Por outro lado, 8 casos apresentaram recorrência familiar vertical, sendo que a maioria destes tiveram envolvimento craniofacial leve bilateral, o que mostra concordância com a literatura

(VENDRAMINI-PITTOLI; KOKITSU-NAKATA, 2009). Diante disso, acredita-se que o componente gênico é plausível nestes casos.

Em relação ao antecedente materno de rubéola, toxoplasmose e malária, no primeiro trimestre gestacional, não há dados pertinentes na literatura sobre a associação destes com o fenótipo de EOAV. Quanto ao antecedente do uso de dispositivo intrauterino, embora se saiba que este possa causar uma disrupção vascular, um dos mecanismos patogênicos do EOAV (COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989), não se tem dados na literatura sobre esta associação. Não foi possível relacionar a disrupção vascular nos 3 casos do presente estudo, devido à variabilidade clínica observada neste grupo.

Análise citogenética de linfócitos por bandeamento G foi realizada em 209 indivíduos da presente casuística. Destes, 2 casos apresentaram alteração citogenética estrutural (46XY,del(20p)[7]/46XY[14] e 46,XY,inv(9)(p12p21.1)) e 2 casos apresentaram alteração citogenética numérica (47,XXY e 47,XXX[2]/46,XX[98]). Dentre as diversas alterações citogenéticas descritas em indivíduos com fenótipo característico de EOAV, a maioria delas foi ao acaso. Por outro lado, alterações envolvendo os cromossomos 5, 18, 22 e X foram relacionadas ao fenótipo de EOAV, por ocorrerem em mais de um indivíduo (PASSOS-BUENO; ORNELAS; FANGANIELLO, 2009). Não existem dados na literatura sobre deleção do cromossomo 20p associada ao EOAV. Múltiplas anomalias congênitas com atraso de crescimento e desenvolvimento e anomalia de coluna vertebral, incluindo hemivértebra, envolvendo o cromossomo 20p, foram descritas por Silengo et al. (1988). Diante da escassez de dados na literatura e, ainda, considerando que este caso apresentou antecedente de exposição materna ao ácido retinóico, acredita-se que a alteração cromossômica não esteja relacionada ao fenótipo. Com relação à inversão do cromossomo 9, detectada em outro caso do presente estudo, não foi, até o momento, relatada na literatura. Inversão do cromossomo 9, envolvendo a região p11q13 (46,XX,inv(9)(p11q13)) foi descrita por Stanojevic et al. (2000) em um indivíduo com EOAV associado a múltiplas anomalias de órgãos internos. A técnica citogenética utilizada não permitiu detectar se houve perda de material ou interrupção da sequência de DNA, na região do cromossomo 9, de ambos os casos, não sendo, portanto, possível concluir se houve, ou não, alguma relação entre as alterações detectadas e o fenótipo desses indivíduos. Em relação ao caso com

cariótipo 47,XYY, literatura pertinente descreve, amplamente, esta alteração citogenética associada à doença do espectro do autismo (MARGARI et al., 2014). Considerando que o caso da presente casuística apresenta bom desenvolvimento cognitivo, é possível que não haja associação causal entre esta alteração citogenética e o fenótipo do EOAV. Dados de literatura sobre alteração citogenética 47,XXX/46,XX com o fenótipo de EOAV são raros. Estudo de Tasse et al. (2005) mostrou um caso de mosaicismo em um indivíduo com características de EOAV, pela técnica convencional, apresentando 46,XX[19]/47,XXX[1]. Análise adicional pela técnica de FISH revelou 45,X[2]/46,XX[97]/47,XXX[1] em linfócitos e 45,X[75]/46,XX[25] em fibroblastos. Outro estudo relacionado mostrou um indivíduo com alteração 47,XXX, apresentando características do EOAV (ROORYCK et al., 2010). Dados relatados por ambos os trabalhos, mencionados anteriormente, não esclarecem se estas alterações cromossômicas estão, ou não, relacionadas ao fenótipo do EOAV. De acordo com Gorlin, Cohen e Hennekam (2001), não existe fenótipo específico em indivíduos com trissomia do cromossomo X e, anomalias maiores não têm sido observadas na presença desta alteração cromossômica. Considerando-se os dados controversos da literatura (TASSE et al., 2005; ROORYCK et al., 2010) relacionados à trissomia do cromossomo X associada ao fenótipo do EOAV, não se pode concluir que exista uma relação causal entre esta alteração e o fenótipo do quadro.

5.1 ASPECTOS CLÍNICOS

5.1.1 Dados antropométricos

A Tabela 2 mostra os dados antropométricos dos indivíduos da presente casuística. Ao nascimento, dos 304 casos informativos quanto ao peso, 51 indivíduos (16,78%) apresentaram percentil igual ou abaixo de 3 e, dos 254 casos informativos quanto ao comprimento, percentil igual ou abaixo do percentil 3 foi constatado em 72 indivíduos (28,35%). Na ocasião do exame físico, dos 214 casos informativos, peso igual ou abaixo do percentil 3 foi observado em 38 indivíduos (17,76%) e comprimento igual ou abaixo do percentil 3, em 33 indivíduos (15,42%).

Tabela 2 - Dados antropométricos dos indivíduos da presente casuística

	Ao nascimento				Ao exame físico			
	Peso ≤ 3		Comprimento ≤ 3		Peso ≤ 3		Comprimento ≤ 3	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Presente casuística	51/304	16,78%	72/254	28,35	38/214	17,76	33/214	15,42

f= frequência; %=porcentagem; $\leq$ = menor ou igual.

Embora existam muitos trabalhos com amostras significativas relacionadas ao EOAV, estudos contemplando dados antropométricos são escassos. Déficit ponderal ao nascimento foi relatado em 29% dos indivíduos com EOAV em um único trabalho da literatura (HEIKE; HING, 2009), dados estes discordantes com os da presente casuística. Estudo de Tasse et al. (2005) mostrou associação significativa entre baixa estatura e anomalias de extremidade. Entretanto, na presente casuística, não foram incluídos indivíduos com esta anomalia, por acreditar que o EOAV, em associação com anomalia radial, possa representar uma condição distinta (OMIM %141400).

5.1.2 Achados clínicos

A Tabela 3 e Figura 11 lista os principais achados clínicos observados na presente casuística. Assimetria facial e hipoplasia mandibular foram encontradas em 375 dos 389 indivíduos (96,40%). Microtia foi observada em 340 indivíduos (87,40%), sendo que em 10 indivíduos (2,57%) apresentou-se na forma isolada. Apêndice pré-auricular foi observado em 235 indivíduos (60,41%). Considerando, ainda, os sinais clínicos cardinais do EOAV, as anomalias de coluna vertebral estão presentes em 71 dos 92 indivíduos (77,17%), dermóide epibulbar foi encontrado em 74 dos 389 indivíduos (19,02%) e fissura Tessier 7 em 123 dos 389 (31,62%) da amostra. Estes dados serão detalhadamente discutidos, posteriormente.

Tabela 3 - Principais achados clínicos observados em indivíduos com EOAV na presente casuística e na literatura.

Achados Clínicos	Presente casuística		Literatura
	f	%	%
Hipoplasia mandibular	375/389	96,40	59 - 100
Assimetria facial	375/389	96,40	67 - 100
Microtia	340/389	87,40	52 - 100
Anomalias de coluna vertebral	71/92 ^a	77,17	7 - 77
Anomalia cardíaca	47/72 ^a	65,28	5 - 58
Anomalias e/ou agenesia de costelas	9/14 ^a	64,29	17 - 54
Apêndice pré-auricular	235/389	60,41	14 - 90
Deficiência auditiva	213/393 ^b	54,19	59 - 92
Fissura Tessier 7	123/389	31,62	13 - 44
Anomalia de sistema nervoso central	13/43 ^a	30,23	2 - 50
Anomalia de orelha média	72/258 ^b	27,91	28 - 90
Dermóide epibulbar	74/389	19,02	6 - 35
Apêndice facial na linha oro-auricular	74/389	19,02	NR
Fissura de lábio com ou sem palato	71/389	18,25	7 - 35
Fissura de palato	60/389	15,42	15 - 25
Paralisia facial	55/389	14,14	19 - 33
Anomalia renal	8/58 ^a	13,79	8 - 17
Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor	36/389	9,25	9 - 71
Anomalia de orelha média e interna	17/258 ^b	6,59	11 - 21
Anoftalmia/microftalmia	17/389	4,37	6 - 13
Anomalia de orelha interna	11/258 ^b	4,26	1 - 30
Coloboma de pálpebra superior	16/389	4,11	3 - 8
Outras fissuras de Tessier	13/389	3,34	0 - 1
Microtia isolada	10/389	2,57	19 - 31

f= frequência; %= porcentagem; a= número de indivíduos avaliados; b= número de orelhas avaliadas; NR= não referido.

Figura 11 - Principais achados clínicos observados em indivíduos com EOAV na presente casuística e na literatura

Na presente casuística, observou-se que 45,24% dos casos apresentaram outras anomalias associadas ao EOAV, incluindo fissura de lábio com ou sem palato, fissura de palato, anomalias oculares (exceto dermóide), anomalias cardíacas, anomalias pulmonares, anomalias geniturinárias e anomalias de sistema nervoso central. Este dado foi concordante com a literatura que mostrou 36% a 69,5% dos casos com outras anomalias associadas ao EOAV (ROLLNICK et al., 1987; NAKAJIMA et al., 1998; POON; MEARA; HEGGIE, 2003; BIRGFELD; HEIKE, 2012; BARISIC et al., 2014).

Dados de literatura relacionados ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor mostraram variabilidade de 9% a 70,59% dos indivíduos com EOAV (TASSE et al., 2005; TOULIATOU et al., 2006; ENGIZ et al., 2007; STROMLAND et al., 2007; DIGILIO et al., 2008; ROORYCK et al., 2010; SILVA et al., 2014). Esta discrepância entre as frequências encontradas se deve, muito provavelmente, aos diferentes critérios de inclusão e ao número da amostra dos trabalhos. No presente estudo, 36 indivíduos (9,25%) apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. A baixa frequência desta característica, embora já mencionada na literatura, deve-se, provavelmente, à falta de avaliação sistemática, o que poderia estar subestimando os dados do presente estudo.

5.1.2.1 Lateralidade do acometimento craniofacial

Dados sobre a lateralidade do acometimento craniofacial, na presente casuística, encontram-se na Tabela 4.

Considerando os 381 casos informativos, observa-se que o acometimento craniofacial unilateral foi o mais frequente, contemplando 195 indivíduos (51,18%). Envolvimento bilateral totalizou 186 indivíduos (48,82%). Em 8 casos não foi possível determinar a lateralidade, pois não apresentavam informações quanto ao lado do acometimento.

Tabela 4 - Lateralidade do acometimento craniofacial

		f	%			f	%
Lateralidade	Unilateral	195/381	51,18	Direita		116/195	59,49
	Bilateral	186/381	48,82	Esquerda		79/195	40,51
	Total	381/381	100				

f= frequência; %= porcentagem.

Existem controversas na literatura tanto em relação ao acometimento unilateral quanto bilateralmente. No presente estudo, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,562$) entre os casos com acometimento uni e bilateral (51,18% e 48,82%, respectivamente). Estes dados diferem de diversos estudos, os quais mostraram acometimento unilateral em 70% a 85% dos casos e, bilateral, em torno de 30% dos casos (ROLLNICK et al., 1987; NAKAJIMA et al., 1998; CARVALHO et al., 1999; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; PRASAD et al., 2013; ASHOKAN; SREENIVASAN; SARASWATHY, 2014). Por outro lado, estudo de Morrison et al. (1992) e de Tasse et al. (2005) mostraram que o acometimento bilateral é o mais frequente. Diante disso, acredita-se que os diferentes critérios de inclusão propostos em cada estudo possa justificar esta diferença encontrada na literatura.

Considerando os casos com acometimento unilateral, 116 (59,49%) tiveram envolvimento do lado direito, enquanto 78 (40,51%) do lado esquerdo, mostrando diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). Estes dados foram concordantes com a literatura, que mostra que a maioria dos casos apresenta acometimento craniofacial unilateral direito (BENNUM et al., 1985; ROLLNICK et al., 1987). Entretanto, outros estudos mostraram que não há diferença significativa entre o envolvimento do lado direito e esquerdo (VENTO et al., 1991; FAN; MULLIKEN; PADWA 2005; TASSE et al., 2005). A divergência destes dados se deve à falta de consenso quanto a um critério mínimo de diagnóstico para o EOAV. Alguns estudos consideram, por exemplo, microtia isolada como forma leve desta condição (BENNUM et al., 1985; ROLLNICK et al., 1987; TASSE et al., 2005; KEOGH et al., 2007), enquanto outros consideram apêndice pré-auricular ou microsomia hemifacial como critério mínimo de diagnóstico (JIN et al., 2010).

5.1.2.2 Grau de acometimento craniofacial

Ao se observar os indivíduos da presente casuística, pôde-se notar que a gravidade do acometimento craniofacial é variável. Conforme estabelecido na Tabela 5, o grau severo foi o mais observado, presente em 224 indivíduos (57,88%), o grau moderado em 106 indivíduos (27,39%) e o grau leve em 57 indivíduos (14,73%). Não foi possível determinar o grau de acometimento craniofacial em 2 indivíduos, pois não houve definição do tipo de microtia apresentada.

Tabela 5 - Grau de acometimento craniofacial (n=387)

Grau de acometimento craniofacial	f	%
Leve	57/387	14,73
Moderado	106/387	27,39
Severo	224/387	57,88
Total	387/387	100,00

f= frequência; %= porcentagem.

A falta de consenso na literatura quanto ao critério mínimo de inclusão e, ainda, a grande variabilidade fenotípica observada nos indivíduos com EOAV, acaba dificultando o estabelecimento de um padrão que sirva de base para se determinar a gravidade do quadro.

5.1.2.3 Anomalias oculares/região ocular

No presente estudo, diversas anomalias oculares ou da região ocular foram observadas. Dentre as principais, dermóide epibulbar estava presente em 74 indivíduos (19,02%) e coloboma de pálpebra superior em 16 indivíduos (4,11%). Outras anomalias, menos comuns no EOAV, como órbitas assimétricas (9,71%), anoftalmia/microftalmia (4,37%), lagoftalmia (4,37%), hipertelorismo ocular (1,29%), coloboma de pálpebra inferior (0,77%), coloboma de íris (0,77%), deficiência visual (0,51%), anomalia de Duane (0,26%), entre outras, foram observadas na presente casuística (Tabela 6).

Tabela 6 - Principais tipos de anomalias oculares e/ou da região ocular (n=389)

Anomalias oculares e/ou da região ocular	f	%
Dermóide epibulbar	74/389	19,02
Órbitas assimétricas	23/389	5,91
Anoftalmia/microftalmia	17/389	4,37
Lagoftalmia	17/389	4,37
Coloboma de pálpebra superior	16/389	4,11
Hipertelorismo ocular	5/389	1,29
Coloboma de pálpebra inferior	3/389	0,77
Coloboma de íris	3/389	0,77
Deficiência visual	2/389	0,51
Anomalia de Duane	1/389	0,26

f= frequência; %= porcentagem.

De forma geral, as anomalias oculares, descritas na presente casuística, foram concordantes com a maioria dos dados da literatura. Dermóide epibulbar observado com maior frequência, no presente estudo, encontra-se de acordo com os dados da literatura (MANSOUR et al., 1985; ROLLNICK et al., 1987; COHEN et al., 1989; VAN DEN ENDE; VAN BEVER; RICHIERI-COSTA, 1993; GORLIN; COHEN; HENNEKAN, 2001; TASSE et al., 2005; ENGIZ et al., 2007; DEL ROCIO ARCE GONZALEZ et al., 2013; SILVA et al., 2014). Por outro lado, frequência discordante para ano/microftalmia foi observada nos indivíduos do presente trabalho, com valores abaixo da literatura, que apontam frequência de 6% a 13% (MANSOUR et al., 1985; ROLLNICK et al., 1987; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; GORLIN; COHEN; HENNEKAN, 2001; TASSE et al., 2005; DEL ROCIO ARCE GONZALEZ et al., 2013). A falta de consenso quanto ao critério mínimo de inclusão pode justificar a frequência variável de anomalias oculares observadas entre a presente casuística e a literatura.

5.1.2.4 Fissuras orofaciais

A Tabela 7 mostra os diferentes tipos de fissuras orofaciais observadas na presente casuística (n=389). Dentre elas, a fissura Tessier 7 apresentou maior frequência (31,62%) sendo que, em 57 desses indivíduos (46,34%), o acometimento à direita foi predominante. Com relação às fissuras labiopalatinas, observou-se fissura de lábio com ou sem palato em 18,25% dos casos e fissura de palato em 15,42% (Tabela 7). Importante ressaltar que alguns indivíduos com fissuras

orofaciais apresentaram diferentes combinações entre fissura de lábio com ou sem palato, fissura de palato e fissuras atípicas (Tabela 8). Outras fissuras atípicas, como Tessier números 0, 2, 3, 4, 8, 9, 10 e 30 foram observadas em 3,34% da amostra, estando, a maioria delas, associadas a outras fissuras orofaciais, conforme descrito, detalhadamente, na Tabela 7.

Tabela 7 - Tipos de fissura observados na presente casuística (n=389)

Tipos de fissuras orofaciais	f	%
Tessier 7	123/389	31,62
Fissura de lábio com ou sem palato	71/389	18,25
Fissura de palato	60/389	15,42
Outras fissuras atípicas (Tessier nº 0, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 30)	13/389	3,34

f= frequência; %= porcentagem.

Fissura de lábio com ou sem palato em indivíduos com EOAV variou de 7% a 35% (GRABB et al., 1965; ROLLNICK et al., 1987; VAN DEN ENDE; VAN BEVER; RICHIERI-COSTA, 1993; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; ROORYCK et al., 2010). Os dados observados na presente amostra corroboraram com os dados da literatura. Por outro lado, alta frequência (32,5%) desta anomalia foi relatada por van den Ende, van Bever e Richieri-Costa (1993) em indivíduos com EOAV. Embora a população do estudo destes autores e da presente casuística pertenceram à mesma Instituição (HRAC-USP), o atual critério de elegibilidade para o tratamento, que considera a presença de anomalias craniofaciais (com ou sem fissura labiopalatina) é distinto do adotado há 20 anos, que considerava a fissura labiopalatina como critério *sine qua non* para o tratamento nesta Instituição. Este fato justifica a discrepância nos dados obtidos nestes dois trabalhos.

Tabela 8 - Diferentes tipos e combinações de fissuras orofaciais observadas na presente casuística (n=222)

Fissuras orofaciais	f	%
Fissura Tessier 7	82/222	36,94
FL/P	49/222	22,07
FP	47/222	21,17
Outras fissuras atípicas	1/222	0,45
Fissura Tessier 7 com FL/P	19/222	8,56
Fissura Tessier 7 com FP	12/222	5,41
Fissura de Tessier 7 com outras fissuras atípicas	8/222	3,60
Outras fissuras atípicas com FL/P	1/222	0,45
Outras fissuras atípicas com FP	1/222	0,45
Outras fissuras atípicas, fissura Tessier 7 e FL/P	2/222	0,90
Total	222/222	100,00

f= frequência; %= porcentagem; **FL**= fissura de lábio; **FL/P**= fissura de lábio com ou sem palato; **FP**= fissura de palato.

Revisão de literatura mostrou que a fissura Tessier 7 variou de 13% a 44% nos indivíduos com EOAV (GRABB, 1965; FEINGOLD; BAUM 1978; VAN DEN ENDE; VAN BEVER; RICHIERI-COSTA, 1993; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; STROMLAND et al., 2007; ROORYCK et al., 2010; SILVA et al., 2014). A ocorrência de fissura Tessier 7 em 31,62% dos indivíduos da presente casuística foi concordante com os dados da literatura. Considerando-se que a fissura Tessier 7 é decorrente da falha na fusão entre as saliências mandibulares e maxilares e, ainda, a alta frequência desta anomalia observada neste estudo, acredita-se que haja uma associação entre a fissura Tessier 7 e o fenótipo de EOAV. Outras fissuras atípicas, observadas nos indivíduos do presente estudo, foram descritas em apenas 5 indivíduos com fenótipo de EOAV (AYGIT; AYHAN; ORAK, 1999; FAN; MULLIKEN; PADWA, 2005; MORRITT et al., 2007; TANNA et al., 2012).

5.1.2.4.1 Lateralidade das fissuras orofaciais

Ao se avaliar a lateralidade das fissuras de lábio com ou sem palato e da fissura Tessier 7, observou-se predominância dos casos unilaterais. Em relação às fissuras de lábio com ou sem palato, observou-se predominância do lado direito, cuja análise estatística, por meio do teste Qui-quadrado, mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$) entre o lado direito e o esquerdo. Já, em

relação à fissura Tessier 7, não se observou diferença estatisticamente significativa ($p=0,894$) entre os lados (Tabela 9).

Tabela 9 - Lateralidade das fissuras orofaciais

Tipo de fissura	Unilateral				Bilateral		Total	
	Direita		Esquerda					
	f	%	f	%	f	%	f	%
Fissura de lábio com ou sem palato	36/70	51,43	19/70	27,14	15/70	21,43	70/70	100,00
Fissura de Tessier 7	57/122	46,72	55/122	45,08	10/122	8,20	122/122	100,00
Outras fissuras atípicas (exceto Tessier 0 e 30)	3/6	50,00	3/6	50,00	-	-	6/6	100,00

f= frequência; %= porcentagem.

Estudos voltados à lateralidade das fissuras orofaciais são escassos na literatura. Fan, Mulliken e Padwa (2005) observaram que a maioria dos indivíduos com fissura de lábio com ou sem palato e dos indivíduos com fissura Tessier 7 tiveram acometimento unilateral e diferença entre o lado direito e esquerdo não foi observada. Quanto à lateralidade da fissura de lábio com ou sem palato e à lateralidade da fissura Tessier 7 e, ainda, quanto ao lado acometido (direito/esquerdo), houve concordância entre os dados da presente casuística e os dados de Fan, Mulliken e Padwa (2005), com exceção do lado acometido da fissura de lábio com ou sem palato, que mostrou predominância do lado direito, na presente casuística. Em geral, trabalhos de literatura têm mostrado que a fissura de lábio com ou sem palato não sindrômica apresenta maior acometimento do lado esquerdo (WOOLF, 1971; BELLIS; WOHLGEMUTH, 1999; KIM et al., 2002; GREGG et al., 2008; GENISCA et al., 2009; DIXON et al., 2011; ALVAREZ; GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 2014). O fato da presente casuística mostrar discordância com estes dados, predominância da fissura de lábio com ou sem palato do lado direito não foi, provavelmente, fortuito, sugerindo associação entre esta anomalia e o fenótipo do EOAV.

5.1.2.5 Anomalias auriculares

Na presente casuística, observou-se microtia em 340 indivíduos (87,40%), microtia isolada em 10 (2,57%), apêndices pré-auriculares em 235 (60,41%), ectopia pré-tragal em 24 indivíduos (6,17%), agenesia em 196 (50,39%) e atresia do canal auditivo externo em 97 indivíduos (24,94%) (Tabela 10).

Tabela 10 - Anomalias auriculares observadas nos indivíduos com EOAV da presente casuística

Anomalias auriculares	f	%
Microtia	340/389	87,40
Microtia isolada	10/389	2,57
Apêndice pré-auricular	235/389	60,41
Ectopia pré-tragal	24/389	6,17
Agenesia de CAE	196/389	50,39
Atresia de CAE	97/389	24,94

f= frequência; %= porcentagem; CAE= canal auditivo externo.

Estes dados corroboraram com a grande maioria dos trabalhos da literatura (JIN et al., 2010; ROSA et al., 2010a; ROSA et al., 2011; BELEZA-MEIRELES et al., 2014; SILVA et al., 2014).

As microtias isoladas na população geral ocorre com uma frequência de 1:2.500 (0,04%) (LUQUETTI et al., 2011), enquanto que, no presente estudo a frequência foi de 2,57%. Dos 10 indivíduos do presente estudo, 3 apresentaram recorrência familiar. Em 2 deles, o genitor apresentou microtia e agenesia do canal auditivo externo e, história familiar no terceiro indivíduo mostrou uma tia materna com apêndice pré-auricular unilateral.

A princípio, no presente estudo, incluíram-se os indivíduos com microtia isolada como parte do EOAV, assim como observado em alguns trabalhos (ROLLNICK et al., 1987; TASSE et al., 2005). Entretanto, é importante enfatizar que, este quesito deve ser considerado com cautela, uma vez que a microtia isolada pode fazer parte da síndrome da microtia, atresia aural e surdez condutiva, cujo possível diagnóstico não deve ser descartado nos 2 casos, descritos acima, com recorrência familiar de microtia. Não é possível definir se estes 7 indivíduos com microtia isolada

(sem recorrência familiar), da presente casuística, poderiam fazer parte da população geral, como um achado clínico isolado, ou fazer parte de uma condição genética, representando uma anomalia menor. Embora a literatura considere o EOAV e a síndrome da microtia, atresia aural e surdez condutiva como condições distintas, enquanto não houver a identificação do gene causador destas condições, não é possível definir se a microtia, no presente estudo, faz parte de uma condição ou de outra, ou se, ainda, ambas possam representar uma mesma entidade genética.

5.1.2.5.1 Orelha externa

Do universo de 389 indivíduos, 340 apresentaram microtia. Desses, 99 indivíduos (29,12%) apresentaram microtia bilateral e 241 (70,88%) apresentaram microtia unilateral, sendo o lado direito (63,90%) mais frequente do que o esquerdo (36,10%). Este dado foi concordante com a maioria dos trabalhos, que mostrou predominância do lado direito da microtia (57,1% a 69%) (MASTROIACOVO et al., 1995; LLANO-RIVAS et al., 1999; JIN et al., 2010; VENDRAMINI-PITTOLI, 2010).

Em relação ao número total de orelhas dos indivíduos da amostra (778 orelhas), 439 orelhas (56,43%) apresentaram algum tipo de microtia e 339 orelhas (43,57%) eram normais. Considerando as orelhas com microtia definida (n=436), microtia tipo III foi a mais observada, correspondendo a 249 orelhas (57,11%); seguida da microtia tipo II, com 157 orelhas (36,01%); microtia tipo I, com 22 orelhas (5,05%) e microtia tipo IV, com 8 orelhas (1,83%). Não foi possível determinar o tipo de microtia de 3 orelhas, pois as mesmas já tinham sido submetidas a cirurgias prévias de reconstrução auricular em outro centro de atendimento e não havia nenhum dado e/ou registro fotográfico das mesmas, antes da cirurgia (Tabela 11).

Tabela 11 - Caracterização das orelhas nos indivíduos da presente casuística (n=436 orelhas)

Orelhas	f	%
Microtia tipo I	22/436	5,05
Microtia tipo II	157/436	36,01
Microtia tipo III	249/436	57,11
Microtia tipo IV	8/436	1,83
Total	436/436	100,00

f= frequência; %= porcentagem.

Estudos abordando frequência dos diferentes tipos de microtia mostraram dados controversos (ROLLNICK; KAYE, 1983; FIGUEROA; PRUZANSKY, 1992; VENDRAMINI-PITTOLI, 2010; ROSA et al., 2011). Acredita-se que esta divergência de dados seja decorrente tanto da subjetividade da classificação das microtias quanto da dos avaliadores durante a classificação das mesmas.

5.1.2.5.2 Orelha média e/ou interna

Dados de avaliação estrutural de orelha média e/ou interna foram obtidos em 129 indivíduos (n=258 orelhas). Do total de orelhas avaliadas, orelha média e interna sem alterações foram observadas em 61,24% (158/258). Anomalias de orelha média e/ou interna foram detectadas em 38,76% (100/258) das orelhas avaliadas. Anomalia estrutural envolvendo orelha média foi detectada em 27,91% (72/258); combinação de anomalia de orelha média e interna em 6,59% (17/258) e anomalia de orelha interna em 4,26% (11/258), conforme descrito na Tabela 12.

Tabela 12 - Avaliação estrutural de orelha média e/ou interna (n=258)

Orelhas	f	%
Média	72/258	27,91
Interna	11/258	4,26
Média e interna	17/258	6,59
Normais	158/258	61,24
Total	258/258	100,0

f= frequência; %= porcentagem.

Estudos voltados para avaliação de orelha média e interna em indivíduos com EOAV são escassos e, em sua maioria, refere-se a relatos de casos. Poucos estudos mais abrangentes investigaram, radiologicamente, anomalias estruturais de orelha média e/ou interna (WAN et al., 2003; BISDAS et al., 2005; STROMLAND et al., 2007; VENDRAMINI-PITTOLI, 2010; ROSA et al., 2011). Embora os dados da literatura relacionados a anomalias estruturais de orelha média e/ou orelha interna, em indivíduos com EOAV, variem de 28,89% a 90% (WAN et al., 2003; BISDAS et al., 2005; STROMLAND et al., 2007; VENDRAMINI-PITTOLI, 2010; ROSA et al., 2011; HENNERSDORF et al., 2014), os dados da presente amostra estão concordantes, mostrando, ainda, que dentre as alterações estruturais de orelha, o acometimento de orelha média prevalece tanto no presente trabalho quanto na literatura.

5.1.2.5.3 Deficiência auditiva

Do total da amostra estudada, avaliação audiológica foi realizada em 197 indivíduos. Apenas uma orelha não teve avaliação audiológica e considerando o número de orelhas avaliadas (n=393), 54,19% (213/393) apresentaram deficiência auditiva; 13,49% (53/393) tiveram avaliação inconclusiva e 32,32% (127/393) apresentaram audição normal. Das orelhas que apresentaram perda auditiva (n=213), deficiência auditiva do tipo condutiva foi a mais frequente, observada em 70,42% (150/213) da amostra; a mista em 21,60% (46/213); a sensorineural em 6,57% (14/213) e, a de menor frequência foi anacusia, presente em 1,41% (3/213) (Tabela 13).

Tabela 13 - Tipos de deficiência auditiva (DA) observados nos indivíduos com EOAV do presente estudo (n=213)

Tipos de DA	OD		OE		Total	
	f	%	f	%	f	%
Condutiva	82/213	38,50	68/213	31,92	150/213	70,42
Mista	26/213	12,21	20/213	9,39	46/213	21,60
Sensorineural	8/213	3,76	6/213	2,82	14/213	6,57
Anacusia	2/213	0,94	1/213	0,47	3/213	1,41

f= frequência; %= porcentagem; OD= orelha direita; OE= orelha esquerda.

Deficiência auditiva do tipo condutiva é, comumente, observada em indivíduos com malformações de orelha externa e média e varia de acordo com o tipo de microtia (LAMBERT; DODSON, 1996; CARVALHO et al., 1999). Dados de deficiência auditiva em indivíduos com EOAV têm variado de 59% a 92% (TASSE et al., 2005; DIGILIO et al., 2008; SILVA et al., 2014). Trabalhos abordando os diferentes tipos de perda auditiva nestes indivíduos mostraram que a deficiência auditiva do tipo condutiva tem sido observada com maior frequência (BASSILA; GOLDBERG, 1989; COUSLEY, 1993; CARVALHO et al., 1999; SCHOLTZ et al., 2001; WAN et al., 2003; BISDAS et al., 2005; STROMLAND et al., 2007). Os dados observados no presente estudo são concordantes com a literatura e a alta frequência de perda auditiva condutiva, observada tanto nos indivíduos da presente casuística quanto nos da literatura, deve-se à alta frequência de microtia e de anomalias estruturais de orelha média encontradas em indivíduos com EOAV.

5.1.2.6 Anomalias de coluna vertebral

Avaliação radiológica de coluna vertebral foi realizada em 92 indivíduos da presente casuística. Destes, 71 indivíduos (77,17%) apresentaram anomalia de coluna vertebral, sendo que em 2 não foi possível especificar a anomalia (má qualidade do exame), e 21 indivíduos (22,83%) apresentaram avaliação normal (Tabela 14). Considerando os indivíduos com anomalias vertebrais definidas (n=69), fusão vertebral foi observada em 38 casos (55,07%), escoliose em outros 38 indivíduos (55,07%) e hemivértebra em 27 (39,13%). Diferentes associações destas anomalias foram observadas neste grupo. As mais frequentes incluíram fusão vertebral com escoliose em 11 (15,94%); fusão vertebral com hemivértebra em 6 indivíduos (8,70%); hemivértebra com escoliose em outros 6 (8,70%) e fusão vertebral com hemivértebra e escoliose em 5 indivíduos (7,25%) (Tabela 14).

Tabela 14 - Anomalias de coluna vertebral observadas na presente casuística (n=69)

Achados de coluna vertebral	f	%
Fusão de vértebra	13/69	18,84
Hemivértebra	7/69	10,14
Escoliose	13/69	18,84
Cifose	2/69	2,90
Hiperlordose	1/69	1,45
Fusão vertebral e hemivértebra	6/69	8,70
Fusão vertebral e escoliose	11/69	15,94
Hemivértebra e escoliose	6/69	8,70
Hemivértebra e cifose	1/69	1,45
Cifose e escoliose	1/69	1,45
Fusão vertebral e anisoespondilite	1/69	1,45
Fusão vertebral, hemivértebra e escoliose	5/69	7,25
Fusão vertebral, hemivértebra, escoliose e cifose	1/69	1,45
Fusão vertebral, hemivértebra, escoliose e hiperlordose	1/69	1,45
Total	69/69	100,00

f= frequência; %= porcentagem.

Resultados observados no presente estudo, quanto às frequências das anomalias de coluna vertebral, fundamentaram os dados da literatura (19% a 76,92%) (AVON; SHIVERLY, 1988; GIBSON; SILENCE; TAYLOR, 1996; TASSE et al., 2005; TOULIATOU et al., 2006; STROMLAND et al., 2007; SILVA et al., 2014).

Considerando-se a maioria dos estudos relacionados à fusão vertebral, os dados da presente casuística evidenciaram frequência mais alta (55,07%) do que os observados em trabalhos previamente relatados (5% a 36%) (AVON; SHIVERLY, 1988; GIBSON; SILENCE; TAYLOR, 1996; TASSE et al., 2005; ENGIZ et al., 2007; STROMLAND et al., 2007; AL KAISSI et al., 2014; SILVA et al., 2014). Cabe salientar que apenas um estudo mostrou frequência alta (73%) desta anomalia em indivíduos com EOAV (FIGUEROA; FRIEDE, 1985).

Com relação à presença de escoliose nos indivíduos com EOAV, a frequência encontrada na presente casuística foi divergente com a frequência descrita na literatura (10% a 27%) (AVON; SHIVERLY, 1988; ENGIZ et al., 2007; STROMLAND et al., 2007; SILVA et al., 2014). Já, Al Kaissi et al. (2014), por meio de avaliação tomográfica da coluna vertebral em indivíduos com EOAV, encontraram escoliose em 5 dos 6 indivíduos avaliados (83,33%).

Concordância entre os trabalhos da literatura (15% a 39,13%) (AVON; SHIVERLY, 1988; GIBSON; SILENCE; TAYLOR, 1996; SILVA et al., 2014) e os dados da presente casuística foi observada em relação à frequência de hemivértebra presente nos indivíduos com EOAV.

Controversa de dados na literatura quanto às frequências relacionadas às anomalias de coluna vertebral, de forma geral, nos indivíduos com EOAV, mostra a relevância de uma avaliação sistemática e detalhada da coluna vertebral nestes indivíduos. Acredita-se que as anomalias vertebrais em indivíduos com EOAV tenham sido subestimadas, pois nem todas as anormalidades vertebrais resultam em uma deformidade vertebral clinicamente óbvia e, portanto, permanece despercebida e sem a real importância de uma avaliação específica por imagem. Cabe, ainda, mencionar que as anomalias vertebrais, principalmente as hemivértebras, podem acarretar um desequilíbrio longitudinal da coluna vertebral, levando a uma escoliose (TSOU; YAU; HODGSON, 1980; MORIN et al., 1985), a qual poderá progredir com o crescimento do indivíduo. Diante disso, é possível que a frequência desta anomalia esteja relacionada com a idade em que os indivíduos foram avaliados, reforçando as diferentes frequências observadas na literatura.

Em relação à região da coluna vertebral acometida, observou-se que 21 apresentaram avaliação radiológica dentro dos padrões de normalidade e 25 casos não foi possível definir a região acometida da coluna vertebral. Dos casos com anomalia de coluna vertebral (n=46), a região da coluna cervical foi a mais acometida, estando presente em 17 indivíduos (36,96%); seguida da coluna torácica, em 10 (21,74%) e coluna lombar, em 5 casos (10,87%). Dentre as diversas combinações das regiões da coluna vertebral, a mais comum foi o envolvimento de coluna cervical e torácica, sendo observada em 10 indivíduos (21,74%) (Tabela 15).

Tabela 15 - Alterações da coluna vertebral de acordo com a região acometida (n=46)

Acometimento das diferentes regiões da coluna vertebral	f	%
Coluna cervical	17/46	36,96
Coluna torácica	10/46	21,74
Coluna lombar	5/46	10,87
Coluna cervical e torácica	10/46	21,74
Coluna cervical e sacral	1/46	2,17
Coluna torácica e lombar	1/46	2,17
Coluna cervical, torácica e lombar	2/46	4,35
Total	46/46	100,00

f= frequência; %= porcentagem.

Estudos relacionados à avaliação de coluna vertebral por região acometida são escassos. Apenas dois estudos classificaram as anomalias de coluna em região (STROMLAND et al., 2007; DIGILIO et al., 2008). Estes autores encontraram, respectivamente, 69,23% e 28% de envolvimento da região cervical. Considerando-se os dados da literatura e os da presente casuística, observa-se discordância na frequência destes achados, embora o envolvimento da região cervical tenha sido mais frequente tanto nestes dois trabalhos como no presente estudo. Já, em relação ao envolvimento de coluna cervical e torácica, o dado do presente estudo foi discrepante com o descrito por Al Kaissi et al. (2014), que observaram este acometimento em 4 de 6 indivíduos (66,67%). A discordância destes resultados sugere que o tamanho amostral dos diferentes estudos tenha interferido nos resultados.

Considerando os principais defeitos de formação da coluna vertebral, na região da coluna cervical (n=46), a fusão vertebral foi o defeito mais frequente, estando presente em 14 indivíduos (32,56%). Já na região da coluna torácica, a hemivértebra foi o defeito mais comum, sendo observado em 6 indivíduos (13,95%) e fusão de vértebra observada em 4 indivíduos (9,30%). Combinação de fusão vertebral e hemivértebra foi observado em 4 indivíduos (9,30%), sendo que esses indivíduos apresentaram envolvimento concomitante de coluna cervical e torácica (Tabela 16).

Tabela 16 - Frequência de fusão e/ou hemivértebra nas diferentes regiões da coluna vertebral observada nos indivíduos da presente casuística (n=43)

Anomalia de coluna vertebral	Coluna cervical		Coluna torácica		Coluna lombar		Coluna cervical e torácica		Coluna cervical e sacral		Coluna torácica e lombar		Coluna cervical, torácica e lombar	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Fusão de vértebra	14/43	32,56	4/43	9,30	-	-	2/43	4,65	1/43	2,33	-	-	-	-
Hemivértebra	1/43	2,33	6/43	13,95	3/43	6,98	2/43	4,65	-	-	-	-	-	-
Fusão de vértebra e hemivértebra	2/43	4,65	1/43	2,33	1/43	2,33	4/43	9,30	-	-	1/43	2,33	1/43	2,33

f= frequência; %= porcentagem.

Dados de literatura sobre frequência de fusão e/ou hemivértebra nas diferentes regiões da coluna vertebral são escassos. Trabalho detalhado da literatura, que permitiu comparação com os dados da presente casuística, mostrou discordância entre as frequências (ENGIZ et al., 2007). Estudo de Gibson, Sillence e Taylor (1996), mostraram que fusão de vértebra é mais comum na região cervical, e hemivértebra é mais comum na região torácica, assim como no presente estudo; porém, os autores não descreveram as frequências observadas nesses casos.

5.1.2.7 Anomalias de costela

Anomalias de costela estavam presentes em 9 dos 14 indivíduos (64,29%) do presente estudo. Avon e Shively (1988) estudaram 23 indivíduos com EOAV, sendo que 4 (17,39%) apresentaram anomalia de costela. Estudos abordando esta anomalia foram realizados por Gibson, Sillence e Taylor (1996) e Rosa et al. (2010a) com frequências de 54,29% e 21%, respectivamente. Entretanto, ambas as amostras incluíram indivíduos com fenótipo de EOAV e anomalia radial, o que pode representar uma condição distinta do EOAV. Recentemente, Al Kaissi et al. (2014) descreveram 6 casos com fenótipo de EOAV, dos quais 1 caso (16,67%) apresentou fusão de costela. Dados divergentes tanto entre os trabalhos da literatura quanto entre estes e os dados da presente casuística se devem, muito provavelmente, aos diferentes critérios de inclusão adotados e ao tamanho amostral de cada estudo. Estudos sistemáticos, relacionados à avaliação radiológica de tórax

e aumento do tamanho da amostra poderão auxiliar na determinação da frequência desta anomalia, que pode estar superestimada na presente casuística.

5.1.2.8 Anomalias de sistemas internos

As anomalias de sistemas internos tiveram suas frequências determinadas perante o número de pacientes avaliados. Anomalias cardíacas foram diagnosticadas em 47 dos 72 indivíduos (65,28%) avaliados; anomalias de sistema nervoso central, em 13 dos 43 indivíduos (30,23%) e anomalias renais, foram observadas em 8 dos 60 indivíduos (13,33%).

5.1.2.8.1 Anomalias de sistema nervoso central

Avaliação do sistema nervoso central foi realizada em 43 indivíduos da presente casuística por meio de tomografia computadorizada. Destes, 13 indivíduos (30,23%) apresentaram anomalias, sendo que a encefalocele foi a mais comum, presente em 6 indivíduos (13,95%) (4 com esta anomalia isolada e 2 com outras anomalias associadas). O segundo achado mais frequente foi a hidrocefalia, presente em 4 indivíduos (9,30%) (2 com esta anomalia isolada e 2 com outras anomalias associadas) (Tabela 17).

Tabela 17 - Avaliação do sistema nervoso central dos indivíduos da presente casuística (n=43)

Achados de sistema nervoso central	f	%
Encefalocele e hidrocefalia	1/43	2,33
Encefalocele	4/43	9,30
Encefalocele e cisto aracnóide de fossa temporal	1/43	2,33
Hidrocefalia e hipoplasia de hemisfério cerebelar	1/43	2,33
Hidrocefalia	2/43	4,65
Teratoma cerebral	1/43	2,33
Meningocele	2/43	4,65
Cisto aracnóide fossa posterior	1/43	2,33
Sem alterações	30/43	69,77
Total	43/43	100,00

f= frequência; %= porcentagem.

Dados do presente estudo corroboraram com a literatura, considerando que as anomalias de sistema nervoso central variaram de 2% a 50% (WILSON; BARR, 1983; ROLLNICK et al., 1987; SCHRANDER-STUMPEL et al., 1992; PADWA; BRUNETEAU; MULLIKEN, 1993; TASSE et al., 2005; STROMLAND et al., 2007; ENGIZ et al., 2007; ROORYCK et al., 2010; ROSA et al., 2010b). O universo desses trabalhos variou de 4 a 48 indivíduos, cujas anomalias observadas de sistema nervoso central foram variáveis. Dentre as mais citadas foram hidrocefalia, anomalias de corpo caloso, encefalocele e malformação de Arnold-Chiari. Teratoma cerebral, meningocele e cisto aracnóide, observados com baixa frequência na presente casuística, não foram relatados na literatura. A falta de um critério mínimo de inclusão, número significativo da amostra, avaliação sistemática e, ainda, descrição pormenorizada das anomalias do sistema nervoso central impossibilita se chegar à frequência real dessas anomalias.

5.1.2.8.2 Anomalias cardíacas

Em relação ao sistema cardíaco, 72 indivíduos da presente casuística realizaram avaliação cardiológica. Desses, 47 (65,28%) apresentaram defeitos cardíacos diversos (Tabela 18). Dentre estes, defeitos de septo ventricular foram observados em 16 indivíduos (34,04%), sendo 6 casos isolados e os demais associados a outros defeitos cardíacos; 20 indivíduos (42,55%) com defeitos de septo atrial, dos quais 17 também apresentaram comunicação interatrial (CIA) e 3 apresentaram, também, associação com persistência do canal atrial (PCA). Outros achados cardíacos incluíram dextrocardia em 7 indivíduos; transposição das grandes artérias (TGA) em 3 indivíduos; coarctação da aorta em 2 e tetralogia de Fallot em 1 indivíduo.

Tabela 18 - Tipo e frequência das cardiopatias congênitas observadas na presente casuística (n=72)

Achados cardiológicos	f	%
Normal	25/72	34,72
Anormal	47/72	65,28
Defeitos conotruncais / de via de saída		
Atresia pulmonar e CIA	1/72	1,39
Atresia pulmonar, CIA e CIV	1/72	1,39
TGA	1/72	1,39
TGA, CIA, CIV e atresia tricúspide	1/72	1,39
TGA, coração univentricular e atresia pulmonar	1/72	1,39
Defeitos septais		
CIV	6/72	8,33
CIA	5/72	6,94
CIA e CIV	4/72	5,56
CIA e FOP	3/72	4,17
CIA, CIV, FOP e PCA	1/72	1,39
CIA e PCA	1/72	1,39
CIV e FOP	1/72	1,39
CIV, FOP e PCA	1/72	1,39
FOP	4/72	5,56
Outros		
Dextrocardia e CIV	2/72	2,78
Dextrocardia	5/72	6,94
Coarctação da aorta	2/72	2,78
Tetralogia de Fallot	1/72	1,39
Cardiopatía congênita não especificada	6/72	8,33
Total	72/72	100,00

f= frequência; %= porcentagem; **CIV**= comunicação interventricular; **CIA**= comunicação interatrial; **TGA**= transposição das grandes artérias; **FOP**= forame oval pérvio; **PCA**= persistência do canal arterial.

Defeitos cardíacos congênitos são, frequentemente, observados em indivíduos com EOAV, incluindo 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 intraventricular (ROLLNICK et al., 1987; MORRISON et al., 1992; KUMAR et al., 1993; BAMFORTH; MACHIN, 1996; LIN et al., 1998; DERBENT et al., 2005; ROSA et al., 2010a). Vários estudos mostraram que a frequência dos defeitos cardíacos varia de 5% a 58%, sendo defeito conotruncal e

septal, as malformações mais comumente relatadas (FRIEDMAN; SARACLAR, 1974; GREENWOOD et al., 1974; SHOKEIR, 1977; ROLLNICK et al., 1987; MORRISON et al., 1992; KUMAR et al., 1993; WERLER et al., 2004b; DIGILIO et al., 2008; ROSA et al., 2010a; BARISIC et al., 2014). Análise estatística, por meio do teste Qui-quadrado mostrou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre os dados do presente estudo e os da literatura. A análise de resíduos identificou que o presente estudo apresentou alta porcentagem de anomalias cardíacas, enquanto que o estudo de Tasse et al. (2005) mostrou baixa porcentagem destas anomalias. Esta variabilidade se deve, muito provavelmente, aos diferentes critérios de inclusão adotados e aos variados tamanhos amostrais dos estudos (KUMAR et al., 1993). Por exemplo, Rollnick et al. (1987), apesar do seu grande tamanho amostral ($n=294$), incluiu entre seus pacientes com EOAV, muitos indivíduos apresentando somente microtia e poucos com anomalias mais graves, como apontado por Kumar et al. (1993), o que talvez justifique a baixa frequência de cardiopatias congênitas encontradas (5%). Por outro lado, Greenwood et al. (1974) atribuíram o alto nível de malformações cardíacas, verificado em seu estudo (58%), a um provável viés de seleção, pelo maior interesse dos pesquisadores em pacientes com esses defeitos e ao uso de centros médicos maiores como fonte dos mesmos. Já, no presente estudo, a alta frequência encontrada de defeitos cardíacos (65,28%), muito provavelmente, deva-se ao fato de, além de um número amostral grande, a casuística ter contemplado maior número de indivíduos com grau severo de acometimento craniofacial (63,83%), o que se supõe uma maior probabilidade de envolvimento de outros sistemas.

5.1.2.8.3 Anomalias renais

Avaliação renal foi realizada em 58 indivíduos da presente casuística. Destes, 8 indivíduos apresentaram anomalia renal (13,79%), sendo que agenesia renal estava presente em 3 indivíduos, ectopia renal em 4 e atrofia renal em 1 indivíduo (Tabela 19).

Tabela 19 - Avaliação renal dos indivíduos da presente casuística (n=58)

Tipos de anomalias renais	f	%
Agenesia renal	3/58	5,17
Ectopia renal	3/58	5,17
Hipoplasia renal e ectopia renal	1/58	1,72
Atrofia renal	1/58	1,72
Sem alterações	50/58	86,21
Total	58/58	100,00

f= frequência; %= porcentagem.

A frequência verificada na presente casuística foi similar aos trabalhos da literatura (7,84% a 17,34%) (TASSE et al., 2005; ENGIZ et al., 2007; ROSA et al., 2010a). Cabe salientar que estudo de Martelli et al. (2010) contemplando 6 indivíduos com EOAV mostrou frequência de 33,33% de anomalia renal. A maioria dos casos da presente casuística com anomalia renal apresentou grau severo de acometimento craniofacial, além do envolvimento de outros sistemas internos em 5 indivíduos. Escassez de estudos relacionados e de informações detalhadas nos poucos trabalhos da literatura impossibilita comparação com os resultados encontrados na presente casuística.

5.1.3 Achados clínicos menos frequentes

Outras anomalias observadas com menor frequência nos indivíduos da presente casuística incluíram hipoplasia de língua (17 indivíduos), língua bífida (3 indivíduos), glossoptose (12 indivíduos), atresia de esôfago (2 indivíduos), agenesia pulmonar (3 indivíduos), hipospádia (3 indivíduos), microgenitália (2 indivíduos) e espinha bífida (7 indivíduos), achados clínicos estes já descritos na literatura, também com baixa frequência (SHOKEIR, 1977; PIERPONT et al., 1982; ROLLNICK et al., 1987; COHEN; ROLLNICK; KAYE, 1989; DOWNING; KILBRIDE, 1991; MILANI; SELICORNI, 2002; STROMLAND et al., 2007; ERMIS et al., 2010; ROSA et al., 2010a).

5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS ACHADOS CLÍNICOS

Possíveis associações foram estabelecidas entre alguns dos principais achados clínicos do EOAV, verificando-se se estas associações foram estatisticamente significativas ou não. Literatura relacionada à associação entre achados clínicos desse espectro é escassa. Kaye et al. (1989) verificaram possíveis associações entre achados clínicos, tendo como base a origem embriológica das estruturas, e Tasse et al. (2005), mediante avaliação sistemática, verificaram associações cruzando todos os sinais clínicos entre si, utilizando testes diferentes para cada estudo.

5.2.1 Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de lábio com ou sem palato

Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de lábio com ou sem palato estava presente em 17,07% dos indivíduos com fissura Tessier 7 e em 19,17% dos indivíduos sem fissura Tessier 7. Análise estatística, por meio do teste Qui-quadrado, comprovou que não houve associação significativa entre estas anomalias ($p=0,722$) (Tabela 20; Figura 12).

Tabela 20 - Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de lábio com ou sem palato (n=389)

	Com fissura de lábio e/ou palato		Sem fissura de lábio e/ou palato		p	OR	IC
	f	%	f	%			
Com Tessier 7	21/123	17,07	102/123	82,93	0,722	0,87	0,50 - 1,52
Sem Tessier 7	51/266	19,17	215/266	80,83			

p= nível de significância; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança.

Figura 12 - Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de lábio com ou sem palato

Não há, na literatura pertinente, estudos relacionados à presença da fissura Tessier 7 com a presença da fissura de lábio com ou sem palato em indivíduos com EOAV. Embora os achados do presente estudo não tenham mostrado associação significativa entre estas anomalias, predominância da fissura de lábio com ou sem palato, do lado direito, reforça a possibilidade desta anomalia fazer parte do fenótipo do EOAV, como já discutido, anteriormente, no item *lateralidade das fissuras orofaciais*.

5.2.2 Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de palato

Tabela 21 e Figura 13 mostram que 90,24% dos indivíduos com fissura Tessier 7 não apresentaram fissura de palato e 81,95% dos indivíduos sem fissura Tessier 7 não apresentaram fissura de palato. Esses dados mostraram, por meio do teste Qui-quadrado, que não houve associação significativa entre fissura Tessier 7 e fissura de palato ($p=0,051$). Entretanto, cálculo do *odds ratio* mostrou que indivíduos sem fissura Tessier 7 tem duas vezes mais chance de ter fissura de palato do que indivíduos com fissura Tessier 7, ou seja, a fissura de palato é mais comum na ausência da fissura Tessier 7.

Tabela 21 - Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de palato (n=389)

	Com fissura de palato		Sem fissura de palato		p	OR	IC
	f	%	f	%			
Com Tessier 7	12/123	9,76	111/123	90,24	0,051	0,49	0,25 - 0,96
Sem Tessier 7	48/266	18,05	218/266	81,95			

p= nível de significância; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança.

Figura 13 - Associação entre fissura Tessier 7 e fissura de palato

Não há estudos na literatura que permitam comparação entre a presença de fissura Tessier 7 e a presença de fissura de palato. Embora exista uma sobreposição do período embrionário entre a fusão dos processos maxilares e mandibulares (que irão formar a comissura bucal) e a formação do processo palatino mediano e dos laterais (que irão formar o palato duro e mole), a origem das estruturas embriológicas é distinta. É possível que este fato justifique a associação não significativa entre a fissura Tessier 7 e a fissura de palato.

5.2.3 Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular

A presente casuística mostrou presença de fissura Tessier 7 com anomalia ocular em 39,02% dos indivíduos e ausência de fissura Tessier 7 com anomalia ocular em 17,29% dos indivíduos estudados. Análise estatística entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular, incluindo dermóide epibulbar, evidenciou, por

meio do teste Qui-quadrado, que esta associação foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Cálculo do *odds ratio*, mostrou que indivíduos com fissura Tessier 7 tem três vezes mais chance de ter anomalia ocular, incluindo dermóide epibulbar (IC: 1,89 - 4,96) (Tabela 22; Figura 14).

Tabela 22 - Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular (incluindo dermóide epibulbar) (n=389)

	Com anl ocular		Sem anl ocular		p	OR	IC
	f	%	f	%			
Com Tessier 7	48/123	39,02	75/123	60,98	<0,001	3,06	1,89 - 4,96
Sem Tessier 7	46/266	17,29	220/266	82,71			

anl= anomalia; p= nível de significância; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança.

Figura 14 - Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular (incluindo dermóide epibulbar)

Por outro lado, análise estatística entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular, excluindo dermóide epibulbar, evidenciou, por meio do teste Qui-quadrado, que esta associação não foi estatisticamente significativa ($p = 0,112$) (Tabela 23; Figura 15).

Tabela 23 - Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular (excluindo dermóide epibulbar) (n=389)

	Com anl ocular		Sem anl ocular		p	OR	IC
	f	%	f	%			
Com Tessier 7	15/123	12,20	108/123	87,80	0,112	1,91	0,93 - 3,94
Sem Tessier 7	18/266	6,77	248/266	93,23			

anl= anomalia; p= nível de significância; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança.

Figura 15 - Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular (excluindo dermóide epibulbar)

Associação entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular não foi, até o momento, relatada na literatura. O único trabalho que abordou associação envolvendo anomalia ocular, incluindo o dermóide epibulbar, não associou essa característica com a fissura Tessier 7 (TASSE et al., 2005). Diante dos resultados, observou-se associação estatisticamente não significativa entre fissura Tessier 7 e anomalia ocular na *ausência* de dermóide epibulbar e, associação estatisticamente significativa entre estas anomalias na *presença* de dermóide epibulbar, indicando que a associação estatisticamente significativa foi decorrente da frequência alta de dermóide epibulbar nos indivíduos com EOAV.

5.2.4 Associação entre dermóide epibulbar e outras anomalias oculares (exceto dermóide epibulbar)

A presente casuística mostrou presença de outras anomalias oculares em 18,67% dos indivíduos com dermóide epibulbar e, ausência de outras anomalias oculares foi observada em 81,33% dos indivíduos com dermóide epibulbar. Análise estatística, por meio do teste Qui-quadrado, para esta associação mostrou significância ($p=0,001$) entre dermóide epibulbar e outras anomalias oculares. Cálculo do *odds ratio*, mostrou que indivíduos com dermóide epibulbar têm 3,5 vezes mais chance de terem outras anomalias oculares (IC: 1,69 - 7,49) (Tabela 24; Figura 16).

Tabela 24 - Associação entre dermóide epibulbar e outras anomalias oculares (excluindo dermóide epibulbar) (n=389)

	Com outras anl oculares		Sem outras anl oculares		p	OR	IC
	f	%	f	%			
Com dermóide epibulbar	14/75	18,67	61/75	81,33	0,001	3,56	1,69 - 7,49
Sem dermóide epibulbar	19/314	6,05	295/314	93,95			

anls= anomalias; p= nível de significância; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança.

Figura 16 - Associação entre dermóide epibulbar e outras anomalias oculares (excluindo dermóide epibulbar)

Os dados do presente estudo estão de acordo com os trabalhos de literatura, que confirmam a hipótese de que pacientes com dermóide epibulbar têm alta frequência de apresentar outras anomalias oculares (GUPTA; SINGH; GUPTA, 1968; BAUM; FEINGOLD, 1973; MANSOUR et al., 1985; ROLLNICK et al., 1987; TASSE et al., 2005).

5.2.5 Associação entre anomalia de coluna vertebral e fissura Tessier 7

O presente estudo mostrou presença de anomalia de coluna vertebral em 69,01% dos indivíduos sem fissura Tessier 7 e, ausência de anomalia de coluna vertebral foi observada em 52,38% dos indivíduos com fissura Tessier 7. Análise estatística, por meio do teste Qui-quadrado, para esta associação não mostrou significância ($p=0,124$) entre anomalia de coluna vertebral e fissura Tessier 7 (Tabela 25; Figura 17).

Tabela 25 - Associação entre anomalia de coluna vertebral e fissura Tessier 7

	Com fissura Tessier 7		Sem fissura Tessier 7		p	OR	IC
	f	%	f	%			
Com anl coluna	22/71	30,99	49/71	69,01	0,124	0,41	0,15 - 1,10
Sem anl coluna	11/21	52,38	10/21	47,62			

anl= anomalia; p= nível de significância; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança.

Figura 17 - Associação entre anomalia de coluna vertebral e fissura Tessier 7

Apesar desta associação não ser estatisticamente significativa, notou-se que o percentual de anomalia de coluna vertebral está aumentado na ausência da fissura Tessier 7. Embora a origem embriológica, tanto da coluna vertebral quanto da comissura bucal, apresente estruturas derivadas das células da crista neural, os dados observados no presente trabalho não se explicam pela embriologia. Avaliação de forma sistemática e mais detalhada da coluna vertebral nos indivíduos com EOAV e, ainda, aumento do número amostral poderão auxiliar na ampliação do conhecimento no que diz respeito à associação destas anomalias.

5.2.6 Associação entre anomalia de coluna vertebral e anomalia ocular

A presente casuística mostrou anomalia de coluna vertebral em 40,85% dos indivíduos com anomalia ocular e ausência de anomalia de coluna vertebral em 76,19% dos indivíduos sem anomalia ocular. Estes dados mostraram, por meio do teste Qui-quadrado, que não houve associação significativa entre estas anomalias ($p=0,245$). Para a amostra estudada, o percentual de indivíduos com anomalia de coluna vertebral e anomalia ocular está aumentado quando comparado com os indivíduos sem anomalia de coluna vertebral e com anomalia ocular (Tabela 26; Figura 18).

Tabela 26 - Associação entre anomalia de coluna vertebral e anomalia ocular (n=92)

	Com anl ocular		Sem anl ocular		p	OR	IC
	f	%	f	%			
Com anl coluna	29/71	40,85	42/71	59,15	0,245	2,21	0,73 - 6,71
Sem anl coluna	5/21	23,81	16/21	76,19			

anl= anomalia; p= nível de significância; OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança.

Figura 18 - Associação entre anomalia de coluna vertebral e anomalia ocular

Tasse et al. (2005) realizaram um estudo clínico, abordando associações entre anomalia de coluna vertebral e anomalia ocular (incluindo dermóide epibulbar) e entre anomalia de coluna vertebral e dermóide epibulbar, não sendo observada associação significativa nas duas associações. Outros estudos mencionaram associação entre estas anomalias; porém, não permitiram comparação com os achados do presente estudo (SUMMITT, 1969; BOWEN; COLLUM; REES, 1971).

5.2.7 Associação entre lateralidade da fissura de lábio com ou sem palato e acometimento craniofacial

O presente estudo mostrou que a lateralidade da fissura de lábio com ou sem palato foi concordante com a lateralidade do acometimento craniofacial (Tabela 27; Figura 19). Análise estatística, por meio do teste Qui-quadrado, mostrou que houve associação significativa entre estas categorias ($p=0,05$). O teste de análise dos resíduos ajustados evidenciou uma associação positiva entre o acometimento unilateral à direita e a fissura de lábio com ou sem palato à direita e o acometimento unilateral esquerdo e a fissura de lábio com ou sem palato à esquerda, sugerindo que a fissura de lábio com ou sem palato, no EOAV, apresenta o mesmo mecanismo patogênético da microssomia hemifacial (anomalias envolvendo mandíbula e orelha).

Tabela 27 - Associação entre lateralidade da fissura de lábio com ou sem palato e acometimento craniofacial (n=66)

	Acometimento unilateral D		Acometimento unilateral E		Acometimento bilateral		p
	f	%	f	%	f	%	
FL/P unilateral D	11/33	33,33	4/33	12,12	18/33	54,55	0,05
FL/P unilateral E	1/19	5,26	6/19	31,58	12/19	63,16	
FL/P bilateral	2/14	14,29	1/14	7,14	11/14	78,57	

FL/P= fissura de lábio com ou sem palato; p= nível de significância; D= direito; E= esquerdo.

Figura 19 - Associação entre lateralidade da fissura de lábio com ou sem palato e acometimento craniofacial

5.2.8 Associação entre anomalia de orelha média e interna e/ou tipo demicrotia

Das 258 orelhas avaliadas, observou-se que anomalia de orelha média e/ou interna estava presente em 36,43% das orelhas com microtia. Acometimento apenas de orelha média foi observado em 26,74% das orelhas com microtia; envolvimento somente de orelha interna foi diagnosticado em 3,10% das orelhas com microtia e anomalia de orelha média e interna observada em 6,59% das orelhas com microtia. Análise entre o envolvimento estrutural de orelha média e/ou interna e os diferentes tipos de microtia mostrou que acometimento de orelha média estava presente em 17,44% das microtias tipo III; acometimento de orelha interna em 2,33% de microtia tipo II; anomalia de orelha média e interna em 5,81% de microtia

tipo III e ausência de anomalias de orelha média e/ou interna em 61,24% das orelhas sem microtia. Associação entre as anomalias de orelha média e/ou interna com os diferentes tipos de microtia mostrou, por meio do teste Qui-quadrado, que houve associação significativa entre estas anomalias ($p < 0,001$) (Tabela 28). Como foi verificada significância estatística entre estas anomalias, utilizou-se o teste de análise dos resíduos ajustados, o qual evidenciou uma associação positiva entre anomalia de orelha média e microtia tipo III; anomalia de orelha interna e microtia tipo II; anomalia de orelha média e interna e microtia tipo III e ausência de anomalia de orelha média e interna sem microtia.

Tabela 28 - Associação entre anomalias de orelha média e/ou orelha interna e tipo de microtia (n=258)

Associação das anomalias de OM e/ou OI com o tipo de microtia	Microtia tipo I		Microtia tipo II		Microtia tipo III		Microtia tipo IV		Microtia não especificada		Sem anomalias auriculares		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
Anomalia de OM	5/258	1,94	16/258	6,2	45/258	17,44	1/258	0,39	2/258	0,78	3/258	1,16	72/258	27,91
Anomalia de OI	-	-	6/258	2,33	2/258	0,78	-	-	-	-	3/258	1,16	11/258	4,26
Anomalia de OM e OI	1/258	0,39	1/258	0,39	15/258	5,81	-	-	-	-	-	-	17/258	6,59
Sem anomalias de OM e/ou OI	5/258	1,94	38/258	14,73	31/258	12,01	2/258	0,78	-	-	82/258	31,78	158/258	61,24
Total	11/258	4,26	61/258	23,64	93/258	36,05	3/258	1,16	2/258	0,78	88/258	34,11	258/258	100

f= frequência; %= porcentagem; **OM**= orelha média; **OI**= orelha interna.

Estudos voltados para avaliação de orelha média e/ou interna em indivíduos com EOAV são escassos e, em sua maioria, referem-se a relatos de caso. Dados relacionados ao estudo de anomalias estruturais de orelha média e interna, que permitiram comparação com os dados da presente casuística, foram realizados por Wan et al. (2003), Bisdas et al. (2005) e Stromland et al. (2007). Embora se note diferentes números amostrais entre estes trabalhos e o da presente casuística, evidenciando discrepância nas frequências das anomalias de orelha média e/ou interna, é importante ressaltar que, em todos os estudos, houve predominância das anomalias de orelha média. Considerando que as anomalias do EOAV e a anomalia de orelha média apresentam a mesma origem embriológica, alta frequência desta anomalia, observada tanto no presente estudo quanto na literatura, era presumida. Assim, é sugestivo que anomalia estrutural de orelha média faça parte do fenótipo do EOAV.

6 Considerações Finais e Conclusão

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

O presente estudo contemplou uma amostra de 389 indivíduos com diagnóstico clínico do espectro oculoauriculovertebral (EOAV). Trata-se de uma condição que envolve estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos faríngeos. Achados clínicos incluem assimetria facial, resultante da hipoplasia mandibular e/ou maxilar, apêndice pré-auricular, malformações auriculares e deficiência auditiva (GORLIN et al., 1963; HENNEKAM; KRANTZ; ALLANSON, 2010). Outros sinais clínicos têm sido relatados, como malformações vertebrais, renal e de membros (VENDRAMINI-PITTOLI; RICHIERI-COSTA; GUION-ALMEIDA, 2007). Anomalias cardíacas, pulmonares e de sistema nervoso central foram também descritas (SCHRANDER-STUMPEL et al., 1992; CASTORI et al., 2006; DIGILIO et al., 2008). A maioria dos casos apresenta microssomia hemifacial, mas envolvimento bilateral pode também ocorrer (TASSE et al., 2007). A maioria dos casos é esporádica e fatores não genéticos, tais como diabetes materno (WANG; MARTÍNEZ-FRÍAZ; GRAHAM, 2002); ácido retinóico, primidona e talidomida (JACOBSEN, 1997; HEIKE; HING, 2009), ou disrupção vascular (HARTSFIELD, 2007) têm sido sugeridos como possível influência ambiental. Alguns autores têm sugerido que indivíduos com fenótipo de EOAV com herança autossômica dominante são mais frequentemente afetados bilateralmente, do que os indivíduos com ocorrência esporádica (TASSE et al., 2007; VENDRAMINI-PITTOLI; KOKITSU-NAKATA, 2009) e, raramente, apresentam anomalias extracranianas (VENDRAMINI-PITTOLI; KOKITSU-NAKATA, 2009). Diversas alterações cromossômicas têm sido associadas com o EOAV. Do ponto de vista da biologia molecular, embora algumas regiões candidatas tenham sido sugeridas, não há, até o momento, gene seguramente relacionado ao EOAV. A grande variabilidade clínica e a heterogeneidade etiológica do complexo EOAV, observada tanto na literatura quanto na presente casuística, exige a participação das muitas especialidades no processo de diagnóstico e no acompanhamento desses indivíduos, bem como a elaboração de um protocolo rígido de avaliação.

Análise dos resultados obtidos, no presente trabalho, de forma geral, possibilitou concluir que:

- razão sexual foi desviada para o sexo masculino (4M:3F);
- consanguinidade parental não está relacionada à ocorrência do EOAV;
- recorrência familiar estava presente em 15,56%;
- gemelaridade foi observada em 3,85% dos casos, sendo que a maioria apresentou discordância fenotípica; e
- atenção especial deve ser dada aos antecedentes gestacionais de diabetes, ácido retinóico e misoprostol.

Já, em relação às frequências dos achados clínicos, observados nos indivíduos da presente casuística, foi possível concluir que:

- frequências altas foram observadas, principalmente, em assimetria facial, hipoplasia mandibular, microtia, coluna vertebral, apêndice pré-auricular, fissura Tessier 7 e dermóide epibulbar;
- não houve diferença estatisticamente significativa entre os casos com acometimento uni e bilaterais;
- dos casos com acometimento unilateral, a maioria apresentou envolvimento à direita;
- fissura Tessier 7 foi mais frequente; outras fissuras atípicas, embora raras na presente casuística, pode fazer parte do EOAV;
- a fissura de lábio com ou sem palato unilateral direita mostrou predominância, sugerindo associação desta anomalia com EOAV;
- microtia unilateral direita foi a mais frequente, sendo que houve predominância a do tipo III, seguida pela tipo II;
- das anomalias estruturais de orelha, a orelha média foi a mais acometida;
- deficiência auditiva do tipo condutiva foi a mais frequente;
- fusão vertebral, escoliose e hemivértebra foram as anomalias de coluna vertebral mais frequentes, sendo a região cervical a mais envolvida; e

- a alta frequência de anomalia cardíaca deveu-se ao fato da maioria dos indivíduos apresentarem grau severo de acometimento craniofacial.

E, finalmente, das associações realizadas entre os principais achados clínicos do EOAV, concluiu-se que:

- não se observou associação estatisticamente significativa entre fissura Tessier 7 e fissura de lábio com ou sem palato; fissura Tessier 7 e fissura de palato; fissura Tessier 7 e anomalia ocular (sem dermóide epibulbar); coluna vertebral e fissura Tessier 7, e coluna vertebral e anomalia ocular;
- indivíduos com fissura Tessier 7 têm 3 vezes mais chance de ter anomalia ocular (incluindo dermóide epibulbar);
- indivíduos com dermóide epibulbar tem 3,5 vezes mais chance de ter outras anomalias oculares;
- existe um mecanismo patogênético comum entre fissura de lábio com ou sem palato e a microssomia hemifacial; e
- na presença de anomalia estrutural de orelha média e anomalia de orelha média e interna, a microtia tipo III foi a mais frequente; na presença de anomalia estrutural de orelha interna, a microtia tipo II foi a mais frequente.

Diante dos resultados obtidos, investigação sistemática por imagem de osso temporal, coluna vertebral, costelas e sistema cardíaco deve fazer parte do protocolo de avaliação dos indivíduos com EOAV.

Importante lembrar que a microtia isolada apresenta frequência baixa na população normal e, nos indivíduos com EOAV, sua frequência é alta apenas nos casos familiares. Como observado no presente estudo, a maioria dos casos com EOAV apresentou envolvimento da mandíbula e de outras anomalias, além da microtia. Embora a frequência de microtia, na presente casuística, tenha sido maior do que a frequência encontrada na população geral, os casos esporádicos podem fazer parte desta população e não do EOAV. Assim, os dados observados não dão

suporte para se considerar a microtia como critério mínimo de diagnóstico nos indivíduos com EOAV, como levantado na hipótese do presente estudo.

Referências

REFERÊNCIAS

- Al Kaissi A, Ben Chehida F, Ganger R, Klaushofer K, Grill F. Distinctive spine abnormalities in patients with Goldenhar syndrome: tomographic assessment. *Eur Spine J*. In press 2014.
- Abu-Amero KK, Kondkar AA, Alorainy IA, Khan AO, Al-Enazy LA, Oystreck DT, Bosley TM. Xq26.3 microdeletion in a male with Wildervanck syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2014;35:18-24.
- Aleksic S, Budzilovich G, Greco MA, McCarthy J, Reuben R, Margolis S, et al. Intracranial lipomas, hydrocephalus and other CNS anomalies in oculoauriculo-vertebral dysplasia (Goldenhar-Gorlin syndrome). *Childs Brain*. 1984;11(5):285-97.
- Alvarez CW, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Clinical and genetic study on 356 Brazilian patients with a distinct phenotype of cleft lip and palate without alveolar ridge involvement. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(8):1952-7.
- Ashokan CS, Sreenivasan A, Saraswathy GK. Goldenhar syndrome – review with case series. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(4):ZD17-9.
- Avon SW, Shively JL. Orthopaedic manifestations of Goldenhar syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1988;8(6):683-6.
- Aygit AC, Ayhan MS, Orak F. A left transverse facial cleft with a median cleft of the lower jaw. *Cleft Palate Craniofac J*. 1999;36(5):448-9.
- Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Dulcet LA, Rodríguez-Santiago B, García-Miñaur S, Guillen-Navarro E. Autosomal dominant oculoauriculovertebral spectrum and 14q23.1 microduplication. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(8):2030-5.
- Bamforth JS, Machin GA. Severe hemifacial microsomia and absent right pharyngeal arch artery derivatives in a 19-week-old fetus. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1996;30(1):227-45.
- Barbero P, Liascovich R, Valdez R, Moresco A. Misoprostol teratogenicity: a prospective study in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(3):226-31.
- Barisic I, Odak L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, et al. Prevalence, prenatal diagnosis and clinical features of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a registry-based study in Europe. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(8):1026-33.
- Bartholinus T. 1964 apud Grabb WC. The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 1965;36(5):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(4):287-91.
- Baum JL, Feingold M. Ocular aspects of Goldenhar's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1973;75(2):250-7.
- Baxter DJ, Shroff M. Congenital midface abnormalities. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011;21(3):563-84.
- Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990;85(1):1-9.
- Beck AE, Hudgins L, Hoyme HE. Autosomal dominant microtia and ocular coloboma: new syndrome or an extension of the oculo-auriculo-vertebral syndrome? *Am J Med Genet A*. 2005;134(4):359-62.
- Beleza-Meireles A, Clayton-Smith J, Saraiva JM, Tassabehji M. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update. *J Med Genet*. 2014;51(10):635-45.
- Bellis TH, Wohlgemuth B. The incidence of cleft lip and palate deformities in the south-east of Scotland (1971-1990). *Br J Orthod*. 1999;26(2):121-5.
- Benke PJ. The isotretinoin teratogen syndrome. *JAMA*. 1984;251(24):3267-9.
- Bennun RD, Mulliken JB, Kaban LB, Murray JE. Microtia: a microform of hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg*. 1985;76(6):859-65.
- Bergman JE, de Wijs I, Jongmans MC, Admiraal RJ, Hoefsloot LH, van Ravenswaaij-Arts CM. Exon copy number alterations of the CHD7 gene are not a major cause of CHARGE and CHARGE-like syndrome. *Eur J Med Genet*. 2008;51(5):417-25.
- Bergmann C, Zerres K, Peschgens T, Senderek J, Hörnchen H, Rudnik-Schöneborn S. Overlap between VACTERL and hemifacial microsomia illustrating a spectrum of malformation seen in axial mesodermal dysplasia complex (AMDC). *Am J Med Genet A*. 2003;121A(2):151-5.
- Bernier FP, Caluseriu O, Ng S, Schwartzentruber J, Buckingham KJ, Innes AM, et al. Haploinsufficiency of SF3B4, a component of the pre-mRNA spliceosomal complex, causes Nager syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(5):925-33.
- Birgfeld CB, Heike C. Craniofacial microsomia. *Semin Plast Surg*. 2012;26(2):91-104.

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

Boles DJ, Bodurtha J, Nance WE. Goldenhar complex in discordant monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1987;28(1):103-9.

Bowen DI, Collum LM, Rees DO. Clinical aspects of oculo-auriculo-vertebral dysplasia. *Br J Ophthalmol*. 1971;55(3):145-54.

Brady AF, Winter RM, Wilson LC, Tatnall FM, Sheridan RJ, Garrett C. Hemifacial microsomia, external auditory canal atresia, deafness and Mullerian anomalies associated with acro-osteolysis: a new autosomal recessive syndrome? *Clin Dysmorphol*. 2002; 11(3):155-61.

Brosco KC, Zorzetto NL, Richieri-Costa A. Perfil audiológico de indivíduos portadores da síndrome de Goldenhar. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(5):645-9.

Burck U. Genetic aspects of hemifacial microsomia. *Hum Genet*. 1983;64(3):291-6.

Burglen L, Soupre V, Diner PA, Gonzales M, Vazques MP. Oto-mandibular dysplasias: genetics and nomenclature of syndromes. *Ann Chir Plast Esthet*. 2001;46(5):400-9.

Carvalho GJ, Song CS, Vargervik K, Lalwani AK. Auditory and facial nerve dysfunction in patients with hemifacial microsomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(2):209-12.

Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999;86(1):9-14.

Castilla EE, Orioli IM. Teratogenicity of misoprostol: data from the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). *Am J Med Genet*. 1994; 51(2):161-2.

Castori M, Brancati F, Rinaldi R, Adami L, Mingarelli R, Grammatico P, et al. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Am J Med Genet A*. 2006;140(14):1573-9.

Charrier JB, Creuzet S. Embryology of the face and oto-mandibular dysplasia. *Orthod Fr*. 2007;78:7-24.

Chen LT, Chang ML. Oculoauriculovertebral spectrum in an infant of diabetic mother. *Acta Paediatr Taiwan*. 2004;45(6):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(3):226-7.

- Cohen MM Jr. The child with multiple birth defects, 2nd ed. New York: Oxford University press; 1997.
- 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(7):103-8.
- Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an update critique. *Cleft Palate J.* 1989;26(4):276-86.
- Connor JM, Fernandez C. Genetic aspects of hemifacial microsomia. *Hum Genet.* 1984;68(4):349.
- Cordier J, Stricker M, Reny A, Raspiller A. Discordant Franceschetti-Goldenhar syndrome in 2 monozygotic twins. *Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol.* 1970;30(4):321-8.
- Correa EM. Embriologia e histologia fonoaudiológica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- Couronné A. Observation d'un bec-de-lièvre, compliqué de fentes à la voûte palatine. *Ann Clin Soc Méd Prat Montpellier.* 1819;6:107 apud Tanna N, Wan DC, Perry AD, Kawamoto HK, Bradley JP. Paramedian mandibular cleft: revisiting the Tessier classification. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):e38-40.
- Cousley RR. A comparison of two classification systems for hemifacial microsomia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993;31(2):78-82.
- Cox TC, Camci ED, Vora S, Luquetti DV, Turner EE. The genetics of auricular development and malformation: new findings in model systems driving future directions for microtia research. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):394-401.
- Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA.* 1994;271(24):1905-6.
- Dal Pizzol TS, Sanseverino MT, Mengue SS. Exposure to misoprostol and hormones during pregnancy and risk of congenital anomalies. *Cad Saude Publica.* 2008;24(6):1447-53.
- Dauwerse JG, Dixon J, Seland S, Ruivenkamp CA, van Haeringen A, Hoefsloot LH, et al. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nat Genet.* 2011;43(1):20-2.
- David DJ, Mahatumarat C, Cooter RD. Hemifacial microsomia: a multisystem classification. *Plast Reconstr Surg.* 1987;80(4):525-35.

del Rocio Arce Gonzalez M, Navas A, Haber A, Ramírez-Luquín T, Graue-Hernández EO. Ocular dermoids: 116 consecutive cases. *Eye Contact Lens*. 2013;39(2):189-91.

Derbent M, Yilmaz Z, Baltaci V, Saygili A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A*. 2003;116A(2):129-35.

Derbent M, Orün UA, Varan B, Mercan S, Yilmaz Z, Sahin FI, et al. 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(1):27-30.

Digilio MC, Calzolari F, Capolino R, Toscano A, Sarkozy A, de Zorzi A, et al. Congenital heart defects in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet A*. 2008;146A(14):1815-9.

Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. *Hum Mol Genet*. 1996;5:1391-6.

Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011;12(3):167-78.

Downing GJ, Kilbride H. An interesting case presentation: pulmonary malformations associated with oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenharanomalad). *J Perinatol*. 1991;11(2):190-2.

Ebbesen F, Petersen W. Goldenhar's syndrome: discordance in monozygotic twins and unusual anomalies. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71(4):685-7.

Engiz O, Balci S, Unsal M, Ozer S, Oguz KK, Aktas D. 31 cases with oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome): clinical, neuroradiologic, audiologic and cytogenetic findings. *Genet Couns*. 2007;18(3):277-88.

Enlow DH, Hans M. *Noções básicas sobre crescimento facial*. São Paulo: Santos; 1998.

Ermis B, Oztas N, Yldirim M, Hosnuter M, Yavuz T. Pulmonary hipoplasia in a newborn with Goldenhar syndrome. *J Pediatr*. 2010;156(1):161.

Ewart-Toland A, Yankowitz J, Winder A, Imagire R, Cox VA, Aylsworth AS, et al. Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers. *Am J Med Genet*. 2000;90(4):303-9.

Fan WS, Mulliken JB, Padwa BL. An association between hemifacial microsomia and facial clefting. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(3):330-4.

- Farra C, Yunis K, Yazbeck N, Majdalani M, Charafeddine L, Wakim R, et al. A Lebanese family with autosomal recessive oculo-auriculo-vertebral (OAV) spectrum and review of the literature: is OAV a genetically heterogeneous disorder? *Appl Clin Genet*. 2011;6(4):93-7.
- Feingold M, Baum J. Goldenhar's syndrome. *Am J Dis Child*. 1978;132(2):136-8.
- Figueroa AA, Friede H. Craniovertebral malformations in hemifacial microsomia. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl*. 1985;1:167-78.
- Figueroa AA, Pruzansky S. The external ear, mandible and other components of hemifacial microsomia. *J Maxillofac Surg*. 1982;10(4):200-11.
- Fischer S, Lüdecke HJ, Wieczorek D, Böhringer S, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B. Histone acetylation dependent allelic expression imbalance of BAPX1 in patients with the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Hum Mol Genet*. 2006;15(4):581-7.
- Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate (thesis). University of Copenhagen; 1942.
- Frank DA, Zuckerman BS, Amaro H, Aboagye K, Bauchner H, Cabral H, et al. Cocaine use during pregnancy: prevalence and correlates. *Pediatrics*. 1988;82(6):888-95.
- Friedman S, Saraclar M. Letter: The high frequency of congenital heart disease in oculo-auriculo-vertebral dysplasia (Goldenhar's syndrome). *J Pediatr*. 1974;85(6):873-4.
- Gaurkar SP, Gupta KD, Parmar KS, Shah BJ. Goldenhar syndrome: a report of 3 cases. *Indian J Dermatol*. 2013;58(3):244.
- Genisca AE, Frías JL, Broussard CS, Honein MA, Lammer EJ, Moore CA, et al. Orofacial clefts in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2004. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(6):1149-58.
- Gharehbaghi MM, Ghaemi MR. Goldenhar syndrome in an infant of diabetic mother. *Iran J Pediatr*. 2010;20(1):131-4.
- Gibson JN, Sillence DO, Taylor TK. Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1996;16(3):344-9.
- Goldenhar M. Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille, en particulier le syndrome dermoide 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, Payá Abad EA. Goldenhar syndrome. Discordance in monozygotic twins. *An Esp Pediatr.* 1984;20(4):400-2.
- Gonzalez CH, Vargas FR, Perez AB, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, et al. Limb deficiency with or without Moebius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet.* 1993;47(1):59-64.
- Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet.* 1998;351(9116):1624-7.
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM. *Syndromes of the head and neck*, 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Golschmidt E. Oculoauriculovertebral dysplasia. *J Pediatr.* 1963;63:991-9.
- Gorlin RJ, Pindborg J, Cohen MM Jr. Oculoauriculovertebral dysplasia. In: *Syndrome of the head and neck*. 2. ed. New York: MacGraw-Hill; 1976.
- Gorlin RJ, Pindborg J. *Syndromes of head and neck*, New York: MecGraw-Hill; 1964.
- Grabb WC. The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 1965;36:485-508.
- Greenwood RD, Rosenthal A, Sommer A, Wolff G, Craenen J. Cardiovascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome). *J Pediatr.* 1974;85(6):816-8.
- Gregg TA, Leonard AG, Hayden C, Howard KE, Coyle CF. Birth prevalence of cleft lip and palate in Northern Ireland (1981 to 2000). *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45(2):141-7.
- Grix A. Malformation in infants of diabetic mothers. *Am J Med Genet.* 1982;13(2):131-7.
- Guion-Almeida ML, Vendramini-Pittoli S, Richieri-Costa A. Ano/microphthalmia, ocular cysts, central nervous system malformations, and neuropsychological delay. Diagnostic considerations on 2 Brazilian patients. *Clin Ophthalmol.* 2007;1(2):183-7.
- Gupta A, Patton MA. Familial microtia with meatal atresia and conductive deafness in five generations. *Am J Med Genet.* 1995;59(2):238-41.
- Gupta JS, Singh K, Gupta SD. Proptosis migrans. *J All India Ophthalmol Soc.* 1968;16(2):85-8.

- Gustavson EE, Chen H. Goldenhar syndrome, anterior anencephalocele, and aqueductal stenosis following fetal primidone exposure. *Teratology*. 1985;32(1):13-7.
- Hall JG. Twinning. *Lancet*. 2003;362(9385):735-43.
- Hartsfield JK. Review of the etiologic heterogeneity of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Hemifacial Microsomia). *Orthod Craniofac Res*. 2007;10(3):121-8.
- Heike CL, Hing AV. Craniofacial microsomia overview. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *Gene reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2009. p.1-31.
- Heimann K. Contribution on the clinical aspects of the Goldenhar syndrome. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1968;152(5):686-92.
- Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE. *Syndromes of the head and neck*. 5th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010.
- Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, et al. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(11):2726-33.
- Hennersdorf F, Friese N, Löwenheim H, Tropitzsch A, Ernemann U, Bisdas S. Temporal bone changes in patients with Goldenhar syndrome with special emphasis on inner ear abnormalities. *Otol Neurotol*. 2014;35(5):826-30.
- Hermann J, Opitz JM. A dominant inherited first arch syndrome. *Birth Defects Original Article Series*. 1969;5:110-2.
- Hon C, Ma ES, Au WY. A patient with anophthalmia, hemifacial microsomia, and hemoglobin anti-leptore. *Ann Hematol*. 2005;84(9):623-4.
- Horgan JE, Padwa BL, LaBrie RA, Mulliken JB. OMENS-Plus: analysis of craniofacial and extracraniofacial anomalies in hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J*. 1995;32(5):405-12.
- Hunter A, Frias J, Gillesen-Kaesbach G, Hughes H, Jones K, Wilson L. Elements of morphology: Standard terminology for the ear. *Am J Med Genet A*. 2009;149(1):40-60.
- Jahn AF, Ganti K. Major auricular malformations due to Accutane (isotretinoin). *Laryngoscope*. 1987;97(7 Pt 1):832-5.
- Jin L, Hao S, Fu Y, Zhang T, Wang Z. Clinical analysis based on 208 patients with microtia (especially reviewed oculo-auriculo-vertebral spectrum, hearing test, CT scan). *Turk J Pediatr*. 2010;52(6):582-7.

Johns Hopkins University. #154500 ICD+. Treacher Collins syndrome 1; TCS1. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014a. [cited 2014Dec17]. Available from: <http://omim.org/entry/154500>.

Johns Hopkins University. #613717. Treacher Collins syndrome 2; TCS2. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014b. [cited 2014Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/613717>.

Johns Hopkins University. #248390. Treacher Collins syndrome 3; TCS3. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014c. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/613717>.

Johns Hopkins University. #154400 ICD+. Acrofacialdysostosis 1, Nager type; AFD1. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014d. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/154400>.

Johns Hopkins University. #263750 ICD+. Postaxial AcrofacialDysostosis; POADS. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014e. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/263750>.

Johns Hopkins University. 183700. Split-foot deformity with mandibulo facial dysostosis. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014f. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/183700>.

Johns Hopkins University. 604830. Mandibulo facial dysostosis, Bauru type. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014g. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/604830>.

Johns Hopkins University. 301950. Branchial arch syndrome, X-linked. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014h. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/301950>.

Johns Hopkins University. #610536. Mandibulo facial dysostosis, Guion-Almeida type; MFDGA. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014i. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/610536>.

Johns Hopkins University. %251800. Microtia with meatal atresia and conductive deafness. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014j. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/251800>.

Johns Hopkins University. #113650 ICD+. Braquiootorenal syndrome 1; BOR1. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014k. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/113650>.

Johns Hopkins University. #107480 ICD+. Townes-Brocks syndrome; TBS. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014l. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/107480>.

Johns Hopkins University. %601452. Oculoauriculofrontonasal syndrome; OAFNS. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014m. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/601452>.

Johns Hopkins University. %164210 ICD+. Hemifacial microsomia; HFM. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014n. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/164210>.

Johns Hopkins University. %141400. Hemifacial microsomia with radial defects. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014o. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/141400>.

Johns Hopkins University. #214800 ICD+. Charge Syndrome. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014p. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/214800>.

Johns Hopkins University. #192350 ICD+. Vater Association. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014q. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/192350>.

Johns Hopkins University. %601076. Mullerian duct aplasia, unilateral renal agenesis, and cervicothoracic somite anomalies; MURCS. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014r. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://omim.org/entry/601076>.

Johns Hopkins University. %314600. Wildervanck syndrome. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage on the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014s. [cited 2015 Mar 9]. Available from: <http://omim.org/entry/314600>.

Johnson JP, Fineman RM. Branquial arch malformations in infants of diabetic mothers: two cases reports and a review. *Am J Med Genet*. 1982;13(2):125-30.

Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Bio Med*. 1995;6(4):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(1):84-8.

Katz J. Tratado de audiologia clínica. 4. ed. São Paulo: Manole; 1999.

Kaye CI, Martin AO, Rollnick BR, Nagatoshi K, Israel J, Hermanoff M, et al. Oculoauriculovertebral anomaly: segregation analysis. *Am J Med Genet*. 1992;43(6):913-7.

Kaye CI, Rollnick BR, Hauck WW, Martin AO, Richtsmeier JT, Nagatoshi K. Microtia and associated anomalies: statistical analysis. *AJ Med Genet*. 1989;34(4):574-8.

Kelberman D, Tyson J, Chandler DC, McInerney AM, Slee J, Albert D, et al. Hemifacial microsomia: progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome. *Hum Genet*. 2001;109(6):638-45.

Keogh IJ, Troulis MJ, Monroy AA, Eavey RD, Kaban LB. Isolated microtia as a marker for unsuspected hemifacial microsomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(10):997-1001.

Kim S, Kim WJ, Oh C, Kim JC. Cleft lip and palate incidence among the live births in the Republic of Korea. *J Korean Med Sci*. 2002;17(1):49-52.

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

Kokavec R. Goldenhar syndrome with various clinical manifestations. *Cleft Palate Craniofac J*. 2005;43(5):628-34.

Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, et al. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(10):1087-90.

- Krause U. The syndrome of goldenhar affecting two siblings. *Acta Ophtalmol (Copenh)*. 1970;48(3):494-9.
- Kumar A, Friedman JM, Taylor GP, Patterson MW. Pattern of cardiac malformation in oculoauriculovertebral spectrum. *Am J MedGenet*. 1993;46(4):423-6.
- Lambert PR, Dodson EE. Congenital malformations of the external auditory canal. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29(5):741-60.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985;313(14):837-41.
- Lessick M, Vasa R, Israel J. Severe manifestations of oculoauriculovertebral spectrum in a cocaine exposed infant. *J Med Genet*. 1991;28(11):803-4.
- Lin HJ, Owens TR, Sinow RM, Fu PC, DeVito A, Beall MH, et al. Anomalous inferior and superior venae cave with oculoauriculovertebral defect: review of Goldenhar complex and malformations of left-right asymmetry. *Am J Med Genet*. 1998;75(1):88-94.
- Livingstone G. Congenital ear abnormalities due to thalidomide. *Proc R Soc Med*. 1965;58(7):493-7.
- Llano-Rivas I, González-del Angel A, del Castillo V, Reyes R, Carnevale A. Microtia: a clinical and genetic study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City. *Arch Med Res*. 1999;30(2):120-4.
- Luquetti DV, Heike CL, Hing AV, Cunningham ML, Cox TC. Microtia: epidemiology and genetics. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(1):124-39.
- Luquetti DV, Cox TC, Lopez-Camelo J, Dutra M da G, Cunningham ML, Castilla EE. Preferential associated anomalies in 818 cases of microtia in South America. *Am J Med Genet A*. 2013a;161A(5):1051-7.
- Luquetti DV, Saltzman BS, Lopez-Camelo J, Dutra Mda G, Castilla EE. Risk factors and demographics for microtia in South America: a case-control analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013b;97(11):736-43.
- Mansour AM, Wang F, Henkind P, Goldenberg R, Shprintzen R. Ocular findings in the facioauriculovertebral sequence (Goldenhar-Gorlin syndrome). *AM J Ophthalmol*. 1985;100(4):555-9.
- Margari L, Colonna A, Craig F, Gentile M, Giannella G, Lamanna AL, Legrottaglie AR. Microphthalmia with Linear Skin Defects (MLS) associated with Autism Spectrum Disorder (ASD) in a patient with Familial 12.9Mb Terminal Xp deletion. *BMC Pediatr*. 2014;14:220.

- Martelli H Jr, Miranda RT, Fernandes CM, Bonan PR, Paranaíba LM, Graner E, Coletta RD. Goldenhar syndrome: clinical features with orofacial emphasis. *J Appl OralSci*. 2010;18(6):646-9.
- Mastroiacovo P, Corchia C, Botto LD, Lanni R, Zampino G, Fusco D. Epidemiology and genetics of microtia-anotia: a registry based study on over one million births. *J Med Genet*. 1995;32(6):453-7.
- McKay SD, Al-Omari A, Tomlinson LA, Dormans JP. Review of cervical spine anomalies in genetic syndromes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(5):E269-77.
- Menon V, Chaudhuri Z, Saxena R. An optic nerve hypoplasia and coloboma in a patient with hemifacial microsomia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004;41(4):238-40.
- Milani D, Selicorni A. Right pulmonary agenesis with ipsilateral microtia: a new laterality association or part of the oculoauriculovertebral spectrum? *Prenat Diagn*. 2002;22(11):1053-4.
- Momensohn-Santos TM, Russo ICP. *A prática da audiologia clínica*. 5. ed. São Paulo: Cortes; 2005.
- Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2008.
- Morin B, Poitras B, Duhaime M, Rivard CH, Marton D. Congenital kyphosis by segmentation defect: etiologic and pathogenic studies. *J Pediatr Orthop*. 1985;5(3):309-14.
- Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet*. 1992;44:425-8.
- Morritt DG, Goodacre TE, Wall SA. A paramedian cleft of the lower lip. *J Craniofac Surg*. 2007;18(3):704-6.
- Muñoz-Pedroza LA, Arenas-Sordo ML. Clinical features of 149 patients with facio-auriculo-vertebral spectrum. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013;64(5):359-62.
- Nakajima H, Goto G, Tanaka N, Ashiya H, Ibukiyama C. Goldenhar syndrome associated with various cardiovascular malformations. *Jpn Circ J*. 1998;62(8):617-20.
- Naora H, Kimura M, Otani H, Yokoyama M, Koizumi T, Katsuki M, Tanaka O. Transgenic mouse modelo f hemifacial microsomia: cloning and characterization of insertional mutation region on chromosome 10. *Genomics*. 1994;23(3):515-9.

- Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet.* 2010;42(1):30-5.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson - Genética Médica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- Oliveira CA, Pinheiro LC, Gomes MR. External and middle ear malformations: autosomal dominant genetic transmission. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98(10):772-6.
- Oner N, Basaran ON, Yalcin O, Vantansever U, Acunas B. A newborn infant with left diaphragm agenesis, radial aplasia and preauricular appendices. *Clin Dysmorphol.* 2004;13(1):59-60.
- Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG.* 2000;107(4):519-23.
- Padwa BL, Bruneteau RJ, Mulliken JB. Association between "plagiocephaly" and hemifacial microsomia. *Am J Med Genet.* 1993;47(8):1202-7.
- Papp Z, Gardo S, Walawska J. Probably monozygotic twins discordance for Goldenhar syndrome. *Clin Genet.* 1974;5(2):86-90.
- Parving A. Progressive hearing loss in Goldenhar's syndrome. *Scand Audiol.* 1978;7(2):101-3.
- Pashayan H, Pinsky L, Fraser FC. Hemifacial microsomia – oculo-auriculo-vertebral dysplasia. A patient with overlapping features. *J Med Genet.* 1970;7(2):185-8.
- Passos-Bueno MR, Ornelas CC, Fanganiello RD. Syndromes of the first and second pharyngeal arches: A review. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(8):1853-9.
- 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(8):769-73.
- Pierpont ME, Moller JH, Gorlin RJ, Edwards JE. Congenital cardiac, pulmonary, and vascular malformation in oculoauriculovertebral dysplasia. *Pediatr Cardiol.* 1982;2(4):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(3):1011-18.
- Poswillo D. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973;35(3):302-29.

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(1):59-64.

Poswillo D. London, England, [personal communication]; 1987 apud Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an update critique. *Cleft Palate J.* 1989;26(4):276-86.

Prasad KN, Rajha A, Vegi PK. A case of monozygotic twins in Goldenhar Syndrome-OMIM%164210. *CaseRep Pediatr.* 2013;591350.

Rahimov F, Ribeiro LA, de Miranda E, Richieri-Costa A, Murray JC. GLI2 mutations in four Brazilian patients: how wide is the phenotypic spectrum? *Am J Med Genet A.* 2006;140(23):2571-6.

Rapin I, Ruben RJ. Patterns of anomalies in children with malformed ears. *Laryngoscope.* 1976;86(10):1469-502.

Regenbogen L, Godel V, Goya V, Goodman RM. Further evidence for an autosomal dominant form of oculoauriculovertebral dysplasia. *Clin Genet.* 1982;21(3):161-7.

Rice DP. Developmental anatomy of craniofacial sutures. In: Rice DP, editor. *Craniofacial sutures: development, disease and treatment.* Kareger; 2008. p. 1-21.

Robinow M, Reynolds JF, FitzGerald J, Bryant JA. Hemifacial microsomia, ipsilateral facial palsy, and malformed auricle in two families: an autosomal dominant malformation. *Am J Med Genet Suppl.* 1986;2:129-33.

Robinson LK, Hoyme HE, Edwards DK, Jones KL. Vascular pathogenesis of unilateral craniofacial defects. *J Pediatr.* 1987;111(2):236-9.

Rollnick BR, Kaye CI. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. *Am J Med Genet.* 1983;15(2):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.

Rooryck C, Souakri N, Cailley D, Bouron J, Goizet C, Delrue MA, et al. Array-CGH analysis of a cohort of 86 patients with oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(8):1984-9.

- Rosa RF, Travi GM, Valiatti F, Zen PR, Pinto LL, Kiss A, et al. Poland syndrome associated with an aberrant subclavian artery and vascular abnormalities of the retina in a child exposed to misoprostol during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(6):507-11.
- Rosa RFM, Dall'Agnol L, Zen PRG, Pereira VLB, Graziadio C, Paskulin GA. Espectro óculo-aurículo-vertebral e malformações cardíacas. *Rev Assoc Med Bras.* 2010a;56(1):62-6.
- Rosa RFM, Graziadio C, Lenhardt R, Alves RPM, Paskulin GA, Zen PRG. Central nervous system abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Arq Neuropsiquiatr.* 2010b;68(1):98-102.
- Rosa RFM, Silva AP, Goetze TB, Bier BA, Almeida ST, Paskulin GA, et al. Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(4):455-60.
- Rosano A, Botto LD, Olney RS, Khoury MJ, Ritvanen A, Goujard J, et al. Limb defects associated with major congenital anomalies: clinical and epidemiological study from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Am J Med Genet.* 2000;93:110-6.
- Rosendal T. Aplasia-hypoplasia of the otic labyrinth after thalidomide. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1965;3:225-36.
- Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 1994;84(4):515-20.
- Ryan CA, Finer NN, Ives E. Discordance of signs in monozygotic twins concordant for the Goldenhar anomaly. *Am J Med Genet.* 1988;29(4):755-61.
- Salvado A, Rodriguez K, Guarisco JL. Hemifacial microsomia. *J La State Med Soc.* 2003;155(3):136-41.
- Sanchez-Valle A, Wang X, Potocki L, Xia Z, Kang SH, Carlin ME, et al. HERV-mediated genomic rearrangement of EYA1 in an individual with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(11):2854-60.
- 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 3rd, Kammen-Jolly K, Ichiki H, Hussl B, Kreczy A, Schrott-Fischer A. Goldenhar's syndrome: congenital hearing deficit of conductive or sensorineural origin? Temporal bone histopathologic study. *Otol Neurotol.* 2001;22(4):501-5.

Schrander-Stumpel CT, de Die-Smulders CE, Hennekam RC, Fryns JP, Bouckaert PX, Brouwer OF, et al. Oculoauriculovertebral spectrum and cerebral anomalies. *J Med Genet.* 1992;29(5):326-31.

Schweckendiek W, Hillig U, Kruse E, Rodeck G, Wendt GG. HMC syndrome in identical twins. *Hum Genet.* 1976;33(3):315-8.

Setzer ES, Ruiz-Castaneda N, Severn C, Ryden S, Frias JL. Etiologic heterogeneity in the oculoauriculovertebral syndrome. *J Pediatr.* 1981;98(1):88-90.

Shokeir MH. The Goldenhar syndrome: a natural history. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977;13(3C):67-83.

Shprintzen RJ. Palatal and pharyngeal anomalies in craniofacial syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1982;18(1):53-78.

Silengo MC, Lopez Bell G, Biagioli M, Franceschini P. Partial deletion of the short arm of chromosome 20: 46,XX,del(20)(p11)/46,XX mosaicism. *Clin Genet.* 1988;33(2):108-10.

Silva AP, Rosa RF, Trevisan P, Dorneles JC, Mesquita CS, Mattos VF, et al. Clinical and cytogenetic features of a Brazilian sample of patients with phenotype of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* In press 2014.

Singer SL, Haan E, Slee J, Goldblatt J. Familial hemifacial microsomia due to autosomal dominant inheritance. Case reports. *Aust Dent J.* 1994;39(5):287-91.

Soltan HC, Holmes LB. Familial occurrence of malformations possibly attributable to vascular abnormalities. *J Pediatr.* 1986;108(1):112-4.

Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: Early face and lateral nasal cavities. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(12):2233-40.

Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(1):10-8.

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. *Am J Med Genet.* 2002;111(3):324-7.

Stanojević M, Stipoljev F, Koprčina B, Kurjak A. Oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) spectrum associated with pericentric inversion 9: coincidental findings or etiologic factor? *J Craniofac Genet Dev Biol.* 2000;20(3):150-4.

- Stern RS, Rosa F, Baum C. Isotretinoin and pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(5 Pt 1):851-4.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. Human malformation and related anomalies. Volume 1. New York: Oxford University Press; 1993.
- Stoll C, Roth MP, Dott B, Bigel P. Discordance for skeletal and cardiac defect in monozygotic twins. *Acta genet Med Gemellol*. 1984;33(3):501-4.
- Stoll C, Viville B, Treisser A, Gasser B. A family with dominant oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet*. 1998;78(4):345-9.
- Strömland K, Miller M, Sjögren L, Johansson M, Joelsson BM, Billstedt E, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies functional deficits and possible development risk factors. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(12):1317-25.
- Su PH, Yu JS, Chen JY, Chen SJ, Li SY, Chen HN. Mutations and new polymorphic changes in the TCOF1 gene of patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and Treacher-Collins syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2007;16(4):261-7.
- Sulik KK. Fetal alcohol spectrum disorder: pathogenesis and mechanisms. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:463-75.
- Summitt R. Familial Goldenhar syndrome. *Birth Defects Original Articles Series*. 1969;5:106-9.
- Szabo-Rogers HL, Smithers LE, Yakob W, Liu KJ. New directions in craniofacial morphogenesis. *Dev Biol*. 2010;341(1):84-94.
- Tanna N, Wan DC, Perry AD, Kawamoto HK, Bradley JP. Paramedian mandibular cleft: revisiting the Tessier classification. *J Craniofac Surg*. 2012;23(1):e38-40.
- Tanner JM, Whitehouse RH. In: Smith DW. Recognizable patterns of human malformation. Genetic, embryologic and clinical aspects. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1976.
- Tessier P. Anatomical classification of facial, craniofacial, and latero-facial clefts. *J Maxillofac Surg*. 1976;4:69.
- Tasse C, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Albrecht B, Horn D, et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Eur J Med Genet*. 2005;48(4):397-411.
- Tasse C, Majewski F, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Gillesen-Kaesbach G, et al. A family with autosomal dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Clin Dysmorphol*. 2007;16(1):1-7.

Touliatou V, Fryssira H, Mavrou A, Kanavakis E, Kitsiou-Tzeli S. Clinical manifestations in 17 Greek patients with Goldenhar syndrome. *Genet Couns.* 2006;17(3):359-70.

Trainor PA, Krumlauf R. Patterning the cranial neural crest: hindbrain segmentation and hox gene plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1:116-24.

Tsou PM, Yau A, Hodgson AR. Embryogenesis and prenatal development of congenital vertebral anomalies and their classification. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;(152):211-31.

Tug E, Atasoy HI, Koybasi Sanal S. Thrombophilia gene mutations in oculoauriculovertebral spectrum. *GenetCouns.* 2012;23(1):65-72.

van den Bosch, J. Microcephaly in the Netherlands: a clinical and genetical study. *Am Hum Genet.* 1959;23:91-116.

van den Ende JJ, van Bever Y, Richieri-Costa A. The OAV-spectrum and associated anomalies in 77 patients. *Rev Bras Genet.* 1993;16(3):811-17.

Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet.* 2000;95(4):302-6.

Vauzelle C, Beghin D, Cournot MP, Elefant E. Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reprod Toxicol.* 2013;36:98-103.

Vendramini-Pittoli S. Investigação radiológica e tomográfica da mandíbula de indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos [tese]. Bauru (SP): Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2010.

Vendramini-Pittoli S, Kokitsu-Nakata NM. Oculoauriculovertebral spectrum: report of nine familial cases with evidence of autosomal dominant inheritance and review of the literature. *Clin Dysmorphol.* 2009;18(2):67-77.

Vendramini-Pittoli S, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Santos JM, Kokitsu-Nakata NM. Clinical findings in children with congenital anomalies and misoprostol intrauterine exposure: a study of 38 cases. *J Pediatr Genet.* 2013;2(4):173-80.

Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB. The O.M.E.N.S. classification of hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J.* 1991;28(1):68-76.

Wan J, Meara JG, Kovanlikaya A, Nelson MD, Don D. Clinical, radiological, and audiological relationships in hemifacial microsomia. *Ann Plast Surg.* 2003;51(2):161-6.

- Wang R, Martínez-Frías 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(5):611-7.
- Weerda H. Classification of congenital deformities of the auricle. *Facial Plast Surg*. 1988;5(5):385-8.
- Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Mitchell AA, Mulliken JB. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004a;70(6):389-95.
- Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. Demographic and reproductive factors associated with hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004b;41(5):494-50.
- Wieczorek D, Ludwig M, Boehringer S, Jongbloet PH, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B. Reproduction abnormalities and twin pregnancies in parents of sporadic patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum/Goldenhar syndrome. *Hum Genet*. 2007;121(3-4):369-76.
- Wilkie AO, Morris-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet*. 2001;2:458-68.
- Wilson GN, Barr M Jr. Trisomy 9 mosaicism: another etiology for the manifestations of Goldenhar syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1983;3(4):313-6.
- Wincent J, Holmberg E, Strömberg K, Soller M, Mirzaei L, Djureinovic T, et al. CHD7 mutation spectrum in 28 Swedish patients diagnosed with CHARGE syndrome. *Clin Genet*. 2008;74(1):31-8.
- 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(8):62-4.
- Woolf CM. Congenital cleft lip. A genetic study of 496 probands. *J Med Genet*. 1971;8(1):65-83.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: Congenital anomalies, Media centre; 2014 [update 2014 Oct; cited 2014 Oct 14]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>.
- Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*. 1996;53(5):309-17.

APÊNDICE A

Protocolo de Pesquisa

“Espectro oculoauriculovertebral: frequência de anomalias associadas”Condição: _____
Tipo de imagem: _____

Ficha Genética: () Sim () Não

1. DADOS PESSOAIS

Nome: _____ RG HRAC: _____

DN: ____ / ____ / ____ Idade: _____ Sexo: () M () F

Naturalidade: _____ Estado: _____

Pai: _____ DN: ____ / ____ / ____

Idade concepção: _____ Profissão: _____

Mãe: _____ DN: ____ / ____ / ____

Idade concepção: _____ Profissão: _____

Procedência: _____

2. DADOS GESTACIONAIS E PERINATAIS

G ____ P ____ A ____ () Aborto espontâneo () Aborto provocado

() Parto normal () Parto cesáreo () Outro tipo parto: _____

Idade gestacional: _____ Condições de nascimento: _____

Peso: _____ Estatura: _____ Perímetro cefálico: _____

2.1 Intercorrências gestacionais:

() Diabetes () gestacional () materno

() Tabagismo: _____

() Uso de vitaminas: _____

() Infecções materna: _____

() Uso de medicamentos: _____

() Raios X: _____

() Hemorragia: _____

() Outros: _____

3. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Idade na avaliação:

P=

A=

PC=

4. HEREDOGRAMA☐ Recorrência☐ Consanguinidade☐ Gemelaridade**5. ANTECEDENTES PESSOAIS**

Controle cervical:

Engatinhou:

Sentou sem apoio:

Andou sem apoio:

Primeiras palavras:

Escolaridade:

DNPM normal ☐ Sim ☐ Não☐ Atraso de fala☐ Desabilidade intelectualUso de medicamentos ☐ Não ☐ Sim, qual? _____

Frequência: _____ Tempo de uso: _____

Infecções de ouvido ☐ Não ☐ Sim, qual frequência: _____Doenças ☐ Não ☐ Sim, qual? _____**6. EXAMES SUBSIDIÁRIOS**Cariótipo: ☐ Não ☐ Sim, resultado: _____Avaliação radiológica: ☐ Não ☐ Sim, quais? _____Avaliação audiológica: ☐ Não ☐ Sim, quais?

OD: _____

OE: _____

7. SINAIS CLÍNICOS

(0) Ausente (1) Presente (2) Bilateral (3) Unilateral esquerdo (4) Unilateral direito

7.1 Anomalias craniofaciais

() Cranioossinostose () Macrocefalia () Microcefalia () Assimetria de crânio () Hipoplasia de ramo mandibular () Outras: _____	() Paralisia facial () Hipoplasia face média () Hipoplasia maxilar () Assimetria facial mais acentuada () D () E

7.2 Anomalias oculares

() Dermóide/lipodermóide () Microftalmia/anoftalmia () Estrabismo () Outras: _____	() Coloboma pálpebra superior () Coloboma pálpebra inferior () Deficiência visual

7.3 Anomalias orofaciais

- () Fissura de lábio
- () Fissura de lábio e palato
- () Fissura de palato
- () Outras fissuras orofaciais: _____
- () Outras: _____

7.4 Anomalias auriculares

- () Malformação de orelha externa: microtia tipo I () tipo II () tipo III () anotia ()
- () Apêndice pré-auricular
- () Fístula pré-auricular
- () Atresia de canal auditivo externo
- () Agenesia de canal auditivo externo
- () Malformação de orelha média
- () Malformação de orelha interna
- () Outras: _____

7.5 Anomalias esqueléticas

☐ Fusão de vértebras	☐ Escoliose
☐ Hemivértebra	☐ Anomalia de costela
☐ Hipoplasia vertebral	
☐ Outras: _____	

7.6 Anomalias de Sistema Nervoso Central

☐ Encefalocele	☐ Hidrocefalia
☐ Anomalia de corpo caloso	
☐ Outras: _____	

7.7 Anomalias cardíacas

☐ Dextrocardia	☐ Transposição de grandes artérias
☐ Tetralogia de Fallot	☐ Atresia pulmonar
☐ CIA	☐ PCA
☐ CIV	☐ FOP
☐ Outras: _____	

7.8 Anomalias Geniturinárias

☐ Ectopia renal	☐ Agenesia renal
☐ Hipoplasia renal	☐ Refluxo vésico-ureteral
☐ Outras: _____	

7.9 Outras características clínicas _____

ANEXO A

Formulário de Permissão para Uso de Registros para Fins Científicos
(fotografias, radiografias, tomografias e respectivos laudos odontológicos e médicos, vídeo
imagens, amostra de voz, registros clínicos, imagens de órgãos e espécimes para pesquisa,
fins didáticos, eventos científicos e publicação de artigos científicos)

Eu, _____, brasileiro(a),
responsável ou paciente do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, sob o Registro
Hospitalar nº _____, residente no endereço
_____, nº _____, permito à
mestranda Juliana Mercado Santos, sob orientação e supervisão da *Dra Nancy Mizue Kokitsu*
Nakata, o uso e publicação de meus registros fotográficos para fins didáticos, eventos científicos e
publicação de artigos científicos. Estou ciente de que não serei remunerado(a) pelo uso desses
registros.

Entendo que poderei ser reconhecido(a) por terceiros e que as minhas documentações
clínicas poderão ser veiculadas na internet (sites específicos da área médica) e serem acessadas
principalmente por pesquisadores, embora haja sigilo quanto às informações pessoais. Os
profissionais citados acima e/ou os responsáveis pelo uso das imagens não poderão ser
responsabilizados pela eventual utilização inadequada das mesmas.

Estou ciente de que, caso não aceite assinar este termo, receberei dos profissionais citados
acima a mesma qualidade de atendimento e tratamento.

Bauru, _____ de _____ de 2014.

Nome completo do paciente: _____

Documento de identidade do paciente: _____

Assinatura do paciente

Em caso de paciente menor de 18 anos:

Eu, _____, documento
de identidade _____ responsável legal pelo paciente
_____, permito o uso de suas
imagens para fins científicos, de acordo com as condições expressas acima, que foram explicadas de
forma clara.

Assinatura do responsável

ANEXO B

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Espectro oculoauriculovertebral: frequência das anomalias associadas.

Pesquisador: Juliana Mercado Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19182013.6.0000.5441

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 345.792

Data da Relatoria: 30/07/2013

Apresentação do Projeto:

Pesquisa de caráter retrospectivo, realizado em prontuários, com finalidade de Dissertação de Mestrado, abordando tema na linha de prevenção e genética.

Objetivo da Pesquisa:

O projeto tem como objetivo principal investigar os sinais clínicos de uma amostra de indivíduos com diagnóstico de espectro oculoauriculovertebral (EOAV) e como objetivos específicos calcular a frequência dos sinais clínicos presentes nestes indivíduos e correlacionar os achados com as frequências encontradas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores relatam ausência de riscos em decorrência da pesquisa ser em prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa retrospectiva a ser realizada em cerca de 300 prontuários de indivíduos com diagnóstico de EOAV, de ambos os gêneros e sem restrição de faixa etária, cujo critério mínimo para participação será a presença de microtia isolada ou associada à hipoplasia mandibular. Apresentam protocolo a ser seguido relativo aos dados pesquisados (identificação, informações gerais, tempo gestacional, intercorrências gestacionais, condições perinatais, intercorrências neonatais e história familiar, presença de outras anomalias e descrição pormenorizada do fenótipo morfológico). Alguns dados serão complementados pela avaliação da documentação de imagem.

Endereço: SILVIO MARCHIONE 3-20

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA

CEP: 17.012-900

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3235-8421

Fax: (14)3234-7818

E-mail: uep_projeto@centrinho.usp.br

Continuação do Parecer: 345.792

do Banco de dados da Instituição, assim como exames complementares que estiverem disponíveis nos arquivos do HRAC/USP. A exclusão de sujeitos da casuística dar-se-á, caso as informações, em prontuários, estejam incompletas ou insuficientes. para tabulação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam os termos requeridos adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado acatou o parecer do relator em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Ressaltamos que, conforme a Resolução CNS 466/12, o pesquisador é responsável por "desenvolver o projeto conforme delineado" e por informar ao CEP as emendas, ou seja, "todos os fatos relevantes que alterem o curso normal dos estudos por ele aprovados e, especificamente, nas pesquisas na área da saúde, dos efeitos adversos e da superioridade significativa de uma intervenção sobre outra ou outras comparativas" (alterações que envolva métodos, critérios éticos, mudança de pesquisadores/entrevistadores e instrumental), tais emendas devem ser entregues na Seção de Apoio a Pesquisa do SVAPEPE, bem como anexadas na Plataforma Brasil. O CEP avaliará e emitirá o parecer das emendas.

O pesquisador também fica responsável pela entrega dos relatórios semestrais e final, bem como notificá-los pela Plataforma Brasil.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação do trabalho.

Endereço: SILVIO MARCHIONE 3-20
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** uep_projeto@centrinho.usp.br

Continuação do Parecer: 345.792

BAURU, 31 de Julho de 2013

Assinador por:
Marcia Ribeiro Gomide
(Coordenador)

Endereço: SILVIO MARCHIONE 3-20
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** uep_projeto@centrinho.usp.br