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

SIULAN VENDRAMINI PAULOVICH PITTOLI

**Investigação radiológica e tomográfica da mandíbula de indivíduos
com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos**

**BAURU
2010**

SIULAN VENDRAMINI PAULOVICH PITTOLI

**Investigação radiológica e tomográfica da mandíbula de indivíduos
com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos**

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

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e
Anomalias Relacionadas

Orientadora: Prof. Dra. Maria Leine Guion de
Almeida

Co-orientadora: Prof. Dra. Nancy Mizue Kokitsu
Nakata

BAURU

2010

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO DESTE TRABALHO, POR
QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FIM ACADÊMICO
E CIENTÍFICO, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

Vendramini-Pittoli, Siulan

V553i Investigação radiológica e tomográfica da mandíbula
de indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos /
Siulan Vendramini Pittoli. Bauru, 2010.
164p; il.; 30 cm.

Tese (Doutorado – Área de Concentração: Fissuras
Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de
Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de
São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Leine Guion de Almeida
Co-orientadora: Profa. Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata

1. Espectro oculoauriculovertebral. 2. Síndrome de
Goldenhar. 3. Microsomia hemifacial. 4. Anomalias de
mandíbula. 5. Anomalias de côndilo

FOLHA DE APROVAÇÃO

Siulan Vendramini Paulovich Pittoli

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

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Profa. Dr.

Instituição (Orientador):

Profa. Dra. Inge Elly Kiemke Trindade

Presidente da comissão de Pós-Graduação do HRAC – USP

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

SIULAN VENDRAMINI PAULOVICH PITTOLI

01 de março de 1974 Bauru – SP	Nascimento
1995 – 1998	Curso de Graduação em Fonoaudiologia da Universidade do Sagrado Coração.
1995 – 1999	Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.
1999 até a presente data	Bióloga do Setor de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.
2003 – 2006	Curso de Pós-Graduação em Distúrbio da Comunicação Humana, nível Mestrado, no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.
2006 – 2010	Curso de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, nível Doutorado, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Dedicatória

Ao meu marido **Alexandre**,

À minha sogra **Eunice**,

À minha filha **Laura**,

Pelo amor, carinho e compreensão sempre presentes.

À equipe do **Serviço de Genética Clínica**,

Que contribuíram cada um, a sua maneira,

com valiosas sugestões.

Aos **pacientes, pais e responsáveis**,

Que colaboraram com esse estudo.

Agradecimentos

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

CNPq – Conselho Nacional de Pesquisa, pelo apoio financeiro para a realização desse trabalho (processo no. 475624/2007-6).

À Profa. Dra. Inge Elly Kiemle Trindade, presidente da comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP.

À Profa. Dra. Maria Leine Guion de Almeida, mentora desse trabalho, pelos ensinamentos, sugestões, e contribuição com o meu crescimento profissional, não somente durante a realização desse trabalho, mas também desde o início da minha carreira profissional.

Ao Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa, pela sua humildade em compartilhar conhecimentos e pela pronta disponibilidade no esclarecimento de dúvidas.

À Profa. Dra. Nancy Mizue Kokitsu-Nakata, grande amiga, pelo carinho, apoio paciência e compreensão sempre presentes. Agradeço pelas sugestões e infinitas contribuições a esse trabalho desde o seu início.

À Profa. Dra. Roseli Maria Zechi Ceide, pelas sugestões e dúvidas esclarecidas.

Agradecimentos

Ao Dr. Silvio Garcia Meira, radiologista, pela realização e interpretação dos exames tomográficos, pela disponibilidade, mesmo à distância, no esclarecimento de dúvidas.

Ao Dr. Luis Fernando B. B. Antunes, médico ortopedista, pela avaliação e discussão dos exames radiológicos.

À Marcia Ribeiro Gomide pela valiosa avaliação radiológica e pelas sugestões no exame de qualificação.

Ao Dr. Christiano de Giácomo Carneiro, pela colaboração no exame de qualificação.

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

À equipe do laboratório de Citogenética do HRAC-USP.

À equipe da Central de Agendamento que cumpriu, de forma exemplar, o agendamento dos pacientes conciliando os atendimentos no HRAC com a avaliação tomográfica realizada em Serviço externo.

À equipe do Serviço de enfermagem, especialmente Cidinha e Sheida, que encaminharam os pacientes para a realização do exame externo.

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

Agradecimentos

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação, Andréia, Rogério e Zezé, pela amizade, carinho, atenção sempre presentes.

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

Aos pacientes, pais e responsáveis que contribuíram para a realização deste trabalho, dedicando tempo e paciência para a realização do exame tomográfico.

A Deus, pela presença em minha vida.

RESUMO

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

Introdução: O 1º e 2º arcos faríngeos contribuem com o desenvolvimento craniofacial e interferências no seu desenvolvimento podem resultar em alterações de gravidade variável, envolvendo maxila, mandíbula e orelha. Das anomalias associadas à malformação de orelha externa, a hipoplasia mandibular, o dermóide epibulbar e a anomalia de coluna cervical são as mais freqüentes e, este conjunto de sinais tem sido denominado espectro oculoauriculovertebral. O EOAV é uma condição heterogênea e complexa e o espectro de anomalias inclui desde microtia isolada até outras anomalias cranianas e extracranianas.

Objetivo: analisar e descrever a morfologia da mandíbula, com ênfase na articulação temporomandibular (ATM) e investigar orelha média e interna em indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos cadastrados no Serviço de Genética Clínica do HRAC – USP.

Indivíduos estudados e métodos: avaliação genética-clínica e avaliação por imagem enfocando orelha média, interna e côndilo mandibular foram realizadas em 56 indivíduos, cadastrados no Serviço de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – USP. O critério mínimo utilizado foi a presença de microtia isolada ou de microsomia hemifacial com malformação auricular leve, como apêndices pré-auriculares.

Resultados e conclusão: anomalias envolvendo côndilo mandibular e/ou mandíbula e anomalias de orelha média mostraram alta freqüência (87.5% e 96.1%, respectivamente) nos indivíduos da presente casuística. Relação preditiva entre a ocorrência e a gravidade das anomalias de côndilo mandibular e/ou mandíbula com o acometimento da orelha externa e, relação preditiva para a ocorrência do acometimento do côndilo mandibular com a ocorrência de anomalias estruturais de orelha média e orelha interna foram observadas. Para a avaliação da ATM, a

tomografia computadorizada foi considerada o exame de eleição. A investigação das estruturas do côndilo mandibular, da orelha média e interna deve fazer parte do protocolo de avaliação dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos.

Palavras-chave: Espectro oculoauriculovertebral. Síndrome de Goldenhar. Côndilo anômalo. Malformação de orelha média. Malformação de orelha interna.

ABSTRACT

Vendramini-Pittoli S. Radiological and ct scan evaluation of mandible in patients with first and second pharyngeal arches [thesis]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2010.

Introduction: The first and second pharyngeal arches contribute to craniofacial development and interferences in normal development of these structures can result in maxillary, mandibular, and ear abnormalities. Mandible hypoplasia, epibulbar dermoids, and spinal vertebral defects are the most frequent anomalies combined with ear anomalies and this group has been called oculoauriculovertebral spectrum. This is a heterogeneous and complex condition that includes isolated microtia until other cranial and extracranial anomalies.

Purpose: To analyze and describe the morphology of the mandible, with special approach to the temporomandibular joint and to investigate the middle and inner ear in patients with first and second pharyngeal arches involvement.

Methods: Clinical genetics evaluation, radiological and CT scan evaluation with main focus in middle and inner ear structures as well as in mandible. This study was performed in fifty six patients at the Hospital of the Rehabilitation of the craniofacial anomalies – USP. Minimal diagnostic criteria were the presence of preauricular tags or mild external ear anomaly associated to facial asymmetry.

Results and Conclusions: Condyle and/or mandible and middle ear anomalies showed high frequency (87.5% and 96.1%) for the patients of the present study. Predictive relation between the occurrence and the gravity for condyle anomalies and/or mandible with involvement of the external ear was observed. Other predictive relation was observed between the occurrence of condyle anomalies with involvement of structural anomalies of middle and inner ear. CT scan proved to be the most appropriated tool for temporomandibular joint evaluation. Evaluation of condyle structures, middle and inner ear should be included in

protocols for evaluation of conditions with first and second pharyngeal arches involvement.

Keywords: Oculoauriculovertebral spectrum. Goldenhar syndrome. Condyle anomalies. Middle ear malformation. Inner ear malformation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1A-B -	Esquema ilustrativo do embrião mostrando os quatro pares de arcos faríngeos (A) e seus componentes (B)	32
Figura 2 -	Esquema ilustrativo do embrião mostrando as saliências maxilares e mandibulares derivadas do 1º e 2º arcos faríngeos.....	33
Figura 3A-B -	Esquema ilustrativo mostrando as cartilagens do 1º e 2º arcos faríngeos (A) e as estruturas derivadas do 1º e 2º arcos faríngeos (B)	34
Figura 4A-C -	Esquema ilustrativo mostrando os músculos derivados do 1º e 2º arcos faríngeos (A) , os nervos derivados dos 1º e 2º arcos faríngeos (B) e as artérias dos 1º e 2º arcos faríngeos (C)	34
Figura 5A-C -	Esquema ilustrativo mostrando a articulação temporomandibular (ATM).....	39
Figura 6A-C -	Esquema ilustrativo mostrando os estágios sucessivos de desenvolvimento da língua durante a 4ª e 5ª semanas (A, B) . Esquema da língua adulta identificando a porção oral e a porção faríngea (C)	41
Figura 7 -	Esquema ilustrativo mostrando os miótomos occipitais.....	41
Figura 8 -	Esquema ilustrativo mostrando a formação das seis saliências auriculares até a formação da aurícula.....	43
Figura 9 -	Esquema ilustrativo mostrando os principais componentes da orelha externa, média e interna.....	45
Figura 10 -	Esquema ilustrando a classificação de Tessier.....	83
Figura 11 -	Tipos de microtia. Microtia tipo I, II e III.....	84
Figura 12 -	Apêndice pré-auricular e apêndice auricular.....	85
Figura 13 -	Ectopia pré-tragal.....	85
Figura 14 -	Duplicação de tragus.....	85
Figura 15 -	(A) duplicação de polegar; (B) hipoplasia de polegar; (C) agenesia de polegar.....	87
Figura 16 -	Heredograma do caso 2 da presente casuística.....	98

Figura 17 -	Heredograma do caso 3 da presente casuística.....	98
Figura 18 -	Heredograma do caso 4 da presente casuística.....	99
Figura 19 -	Aspectos clínicos dos casos da presente casuística.....	100
Figura 20 -	Achados tomográficos ilustrando côndilo mandibular. (A) note côndilo mandibular e cavidade glenóide normal bilateralmente; (B) note côndilo mandibular e cavidade glenóide hipoplásicos à direita; (C) note agenesia de côndilo mandibular e de cavidade glenóide e hipoplasia de ramo mandibular à direita; (D) note agenesia de côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular à direita....	105
Figura 21 -	Achados tomográficos ilustrando orelha externa, média e interna. (A) note agenesia de conduto auditivo externo bilateralmente; (B) note agenesia de conduto auditivo externo à direita; (C) note orelha média normal à direita; (D) note hipoplasia de cavidade timpânica e cadeia ossicular à direita; (E) note hipoplasia de cavidade timpânica e cadeia ossicular à esquerda; (F) note agenesia de orelha externa e orelha média à direita; (G) e (H) note cóclea com septação incompleta à direita.....	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Ação do teratógeno em relação ao período embrionário e fetal.....	60
Tabela 2 -	Achados clínicos dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.....	94
Tabela 3 -	Dados antropométricos dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.....	107
Tabela 4 -	Acometimento craniofacial quanto à lateralidade dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística quanto à lateralidade.....	110
Tabela 5 -	Tipos de fissura orofacial nos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=56).....	111
Tabela 6 -	Tipos de anomalias auriculares nos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=84).....	112
Tabela 7 -	Frequência das anomalias estruturais de orelha média e de orelha interna nos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=51) comparados aos dados de literatura.....	114
Tabela 8 -	Lateralidade do acometimento de orelha média e interna dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=51).....	114
Tabela 9 -	Anomalias de côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=58).....	117
Tabela 10 -	Lateralidade do acometimento de côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=49).....	117
Tabela 11 -	Achados radiológicos de anomalias de côndilo mandibular e/ou mandíbula em 25 indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.....	119

Tabela 12 -	Achados tomográficos <i>versus</i> achados de avaliação radiológica de indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=25).....	121
Tabela 13 -	Correlação entre as anomalias estruturais de orelha média e/ou interna com os diferentes tipos de anomalias auriculares dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.....	124
Tabela 14 -	Correlação entre as anomalias envolvendo côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular com os diferentes tipos de anomalias auriculares dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.....	125
Tabela 15 -	Correlação entre as anomalias envolvendo côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular com anomalias estruturais de orelha média e/ou interna dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.....	126

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	25
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
2.1	ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS E ANATÔMICOS DAS ESTRUTURAS ORIGINADAS DO 1º E 2º ARCOS FARÍNGEOS.....	31
2.2	ESPECTRO OCULO-AURICULO-VERTEBRAL	45
2.2.1	Histórico.....	46
2.2.2	Considerações epidemiológicas.....	52
2.2.3	Considerações etiológicas.....	53
2.2.3.1	<i>Etiologia genética.....</i>	53
2.2.3.2	<i>Fatores genéticos associados a fatores ambientais.....</i>	57
2.2.3.3	<i>Fatores teratogênicos.....</i>	58
2.2.4	Mecanismos patogênicos	60
2.2.5	Manifestações clínicas	61
2.2.5.1	<i>Anomalias craniofaciais.....</i>	63
2.2.5.1.1	<i>Anomalias de orelha.....</i>	66
2.2.5.1.2	<i>Anomalias de mandíbula e/ou côndilo mandibular</i>	67
2.2.5.2	<i>Outras anomalias</i>	68
2.2.5.2.1	<i>Anomalias esqueléticas.....</i>	68
2.2.5.2.2	<i>Anomalias cardiovasculares.....</i>	69
2.2.5.2.3	<i>Alterações de sistema nervoso central.....</i>	69
2.2.5.2.4	<i>Anomalias menos frequentes.....</i>	70
2.2.6	Diagnóstico diferencial.....	70
3	OBJETIVOS.....	75
4	INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODOS	79
4.1	CASUÍSTICA.....	81
4.2	PROCEDIMENTOS.....	82
4.2.1	Avaliação Genética Clínica.....	82
4.2.2	Avaliação por imagem	86
4.3	FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS	88

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	89
5.1	ASPECTOS CLÍNICOS	93
5.1.1	Dados antropométricos	106
5.1.2	Achados clínicos	107
5.1.3	Lateralidade.....	109
5.1.4	Fissura orofacial	110
5.1.5	Anomalias auriculares	111
5.2	AVALIAÇÃO POR IMAGEM	112
5.2.1	Avaliação da orelha média e/ou interna	112
5.2.2	Avaliação do côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular.....	114
5.2.2.1	<i>Alterações detectadas ao estudo tomográfico.....</i>	114
5.2.2.2	<i>Alterações detectadas à avaliação radiológica.....</i>	117
5.2.2.3	<i>Achados tomográficos versus achados de avaliação radiológica.....</i>	119
5.3	CORRELAÇÕES	123
5.3.1	Correlação entre as anomalias estruturais de orelha média e de interna com os diferentes tipos de anomalias de orelha externa	123
5.3.2	Correlação entre as anomalias envolvendo côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular com os diferentes tipos de anomalias auriculares.....	124
5.3.3	Correlação entre as anomalias envolvendo côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular com anomalias estruturais de orelha média e/ou interna.....	125
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	127
7	REFERÊNCIAS	133
ANEXOS.....		157

1

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os 1º e 2º arcos faríngeos são primórdios embrionários que contribuem com o desenvolvimento craniofacial. Interferências no seu desenvolvimento normal podem resultar em alterações variáveis da mandíbula e orelha, compreendendo as displasias otomandibulares (Burglen et al 2001, Charrier e Creuzet 2007). Essas alterações podem ocorrer isoladamente, ou associadas a outras anomalias, caracterizando quadros malformativos diversos como: síndrome de Treacher-Collins [OMIM 154500/248390]; síndrome de Nager [OMIM 154400]; síndrome de Geneé-Wiedmann [OMIM 263750]; síndrome Patterson-Stevenson-Fontaine [OMIM 183700]; disostose mandibulofacial tipo Bauru [OMIM 604830]; disostose mandibular tipo Toriello [OMIM 301950]; disostose mandibulofacial com microcefalia, fissura de palato, atraso mental e de crescimento [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] e espectro oculoauriculovertebral com defeito radial [OMIM 141400]. Dentre essas condições que envolvem 1º e 2º arcos faríngeos, o espectro oculoauriculovertebral é o mais frequente e cursa com malformação de orelha externa, hipoplasia mandibular, dermóide epibulbar e anomalia de coluna cervical. Embora na literatura vários termos sejam utilizados para designar esse conjunto de sinais clínicos, os mais comuns são displasia oculoauriculovertebral (DOAV) e síndrome de Goldenhar (SG). O termo espectro oculoauriculovertebral (EOAV) foi

sugerido por Cohen et al (1989) para representar as diferentes combinações de anomalias mandibulares, auriculares, oculares e vertebrais. A extrema variabilidade de expressão é característica no EOAV e, nem sempre, o envolvimento se limita às estruturas faciais. Anomalias cardíacas, pulmonares, gastrointestinais, geniturinárias, esqueléticas e de sistema nervoso central têm sido observadas em pacientes com EOAV (Rollnick et al 1987). Defeitos radiais em indivíduos com EOAV, embora raro, têm sido relatados na literatura e, pode representar, do ponto de vista sindromológico, uma condição distinta (OMIM 141400; Vendramini et al 2007). A grande variabilidade clínica do EOAV, associado, ou não, a outras anomalias craniofaciais e extracraniofaciais dificulta a definição de um critério para diagnóstico.

O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo tem sua estrutura voltada à abordagem multidisciplinar de indivíduos com anomalias craniofaciais. Desenvolvendo seu trabalho há mais de 40 anos conta, atualmente, com mais de 60.000 indivíduos matriculados. Nesse universo, inclui-se, além daqueles com fissura de lábio e/ou palato, indivíduos com anomalias craniofaciais diversas que podem, ou não, fazer parte de vários quadros sindrômicos. 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 e Krumlauf 2000, Wilkie e Morriss-Kay 2001). Anomalias decorrentes de 1º e 2º arcos faríngeos podem ocorrer isoladamente, ou associadas a outras anomalias, caracterizando quadros malformativos diversos. Considerando a diversidade do grupo de condições que envolvem 1º e 2º arcos faríngeos, bem como a sobreposição clínica de algumas dessas condições, o diagnóstico clínico é dificultado. Diante disso e, ainda,

considerando a escassez de estudos detalhados e sistemáticos que abordem as anomalias de orelha média e interna e a morfologia da mandíbula com ênfase no côndilo mandibular, propusemo-nos a estudar, de forma sistemática, a morfologia da mandíbula e investigar as anomalias de orelha média e interna em um grupo de indivíduos com o EOAV. Esses dados poderão auxiliar no refinamento do delineamento sindrômico, na conduta terapêutica e no prognóstico desses indivíduos.

2

Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS E ANATÔMICOS DAS ESTRUTURAS ORIGINADAS DO 1º E 2º ARCOS FARÍNGEOS

De acordo com Moore e Persaud (1998, 2008), numerosos eventos morfogenéticos, a partir do disco embrionário, resultam no desenvolvimento do embrião. Estes eventos são caracterizados pela formação da linha primitiva, da notocorda e de três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma). O estabelecimento destas camadas ocorre durante a 3ª semana de gestação, por meio da formação da linha primitiva. Este processo é denominado gastrulação. A extremidade cefálica da linha primitiva se prolifera para formar o nó primitivo e, ao mesmo tempo, desenvolve-se dentro da linha primitiva um estreito sulco primitivo denominado fosseta primitiva. Tanto a fosseta primitiva quanto o sulco primitivo resultam da invaginação de células epiblasticas. Após a formação da linha primitiva, células se destacam da superfície e forma uma rede frouxa de tecido conjuntivo embrionário denominado mesênquima. Algumas células mesenquimais migram, a partir do nó primitivo, em direção cefálica para formar o processo notocordal. Estruturas remanescentes deste processo formam a placa notocorda que se dobra para formar a notocorda e, esta induz a formação da placa neural (primórdio do sistema nervoso central). Uma invaginação ao longo do eixo central desta placa forma o sulco neural. De cada lado deste sulco encontram-se as pregas neurais que se aproximam e se fundem formando, no final da terceira semana de desenvolvimento, o tubo neural. Células neuroectodérmicas, localizadas na crista das pregas neurais (células da crista neural), perdem sua afinidade e sua ligação

com as células vizinhas e migram, dando origem a várias estruturas. A migração das células da crista neural para a região da cabeça e pescoço, durante a 4^a semana de gestação, dá início ao desenvolvimento dos 1^o e 2^o arcos faríngeos. Os arcos faríngeos, juntamente com as bolsas, sulcos e membranas faríngeas, constituem o aparelho faríngeo. Cada arco faríngeo contém uma artéria, que surge do tronco aórtico do coração primitivo; uma cartilagem que formará o esqueleto do arco; um componente muscular que se transformará nos músculos da cabeça e pescoço e nervos sensitivos e motores (Figura 1A-B).

Figura 1A-B - Esquema ilustrativo do embrião mostrando os quatro pares de arcos faríngeos **(A)** e seus componentes **(B)**.
Fonte: Moore e Persaud 2008.

O 1^o arco faríngeo (ou mandibular) participa do desenvolvimento da face originando, por meio da migração das células da crista neural e da sua diferenciação em mesênquima, as saliências maxilares e mandibulares. As saliências maxilares formam os limites laterais do estomodeu, a maxila, o osso zigomático, a porção zigomática do vômer e o palato secundário; as saliências mandibulares formam a mandíbula, o lábio inferior, a região inferior da face e o osso temporal escamoso. As saliências mandibulares são as primeiras a se fundirem e, a fusão destas com as

saliências maxilares formarão a comissura bucal. Falha na fusão das saliências mandibulares e maxilares resulta em macrostomia (Figura 2).

Figura 2 - Esquema ilustrativo do embrião mostrando as saliências maxilares e mandibulares derivadas do 1º e 2º arcos faríngeos.
Fonte: Moore e Persaud 2008.

O 1º arco faríngeo é constituído pela artéria maxilar; pela cartilagem de Meckel que originará dois ossículos da orelha média (martelo e bigorna), o primórdio da mandíbula, o ligamento anterior do martelo e o ligamento esfenomandibular; pelos músculos da mastigação (temporal, masseter, pterigóideo lateral e medial), milo-hióideo, ventre anterior do digástrico, tensor do tímpano e tensor do véu palatino e, pelo nervo trigêmeo (V par craniano).

O 2º arco faríngeo (ou hióideo), junto com o terceiro e quarto arcos contribui com a formação do osso hióide. Este arco é constituído pela artéria estapedial; pela cartilagem de Reichert, a qual irá originar o estribo, o processo estilóide do osso temporal e o ligamento estilo-hióideo; pelos músculos estapédio, estiloíóideo, ventre posterior do digástrico, auricular, músculos da expressão facial (bucinator, frontal, platisma, orbicular dos lábios e orbicular os olhos) e, pelo nervo facial (VII par craniano). Os arcos faríngeos são irrigados pelas artérias do saco aórtico,

denominadas arcos aórticos que, posteriormente, caem na aorta dorsal. Os vasos do 1º e 2º pares de arcos aórticos desaparecem, mas suas estruturas remanescentes formam, respectivamente, as artérias maxilares e o tronco das artérias hióideas (Moore e Persaud 1998, 2008) (Figura 3A-B, 4A-C).

Figura 3A-B - Esquema ilustrativo mostrando as cartilagens do 1º e 2º arcos faríngeos **(A)** e as estruturas derivadas do 1º e 2º arcos faríngeos **(B)**.
Fonte: Moore e Persaud 2008.

Figura 4A-C - Esquema ilustrativo mostrando os músculos derivados do 1º e 2º arcos faríngeos **(A)**, os nervos derivados dos 1º e 2º arcos faríngeos **(B)** e as artérias dos 1º e 2º arcos faríngeos **(C)**.
Fonte: Moore e Persaud 2008.

Nos vertebrados primitivos, a mandíbula se forma da cartilagem de Meckel. Nos seres humanos, essa cartilagem contribui pouco com o desenvolvimento da mandíbula. A idéia de que o côndilo era o centro de crescimento mandibular foi considerada por muito tempo, no entanto, outras teorias surgiram e, atualmente, sabe-se que o côndilo tem um papel importante no crescimento da mandíbula, porém não é o único responsável, uma vez que, o crescimento da mandíbula é um processo complexo e não pode ser explicado de forma simplista (Enlow 1998).

Durante a sexta semana de desenvolvimento, ocorre o prolongamento da cartilagem de Meckel que está circundada por uma cápsula fibrocelular, da região auricular (cápsula ótica) em direção à linha média onde se fusionarão os processos mandibulares, porém as duas cartilagens são separadas na região da linha média por uma fina faixa de mesênquima. Ainda durante a sexta semana de desenvolvimento, na região adjacente à região lateral da cartilagem de Meckel ocorre uma condensação do mesênquima que, na sétima semana de gestação, iniciará a ossificação intramembranosa. A partir desse centro de ossificação, a formação óssea irá se distribuir, anteriormente, em direção à linha média e, posteriormente, em direção ao ponto onde o nervo mandibular (V par craniano) se divide em lingual e alveolar inferior. O nervo alveolar inferior, por sua vez, se divide em nervo incisivo e nervo mental. Essa distribuição da nova formação óssea ocorre, anteriormente, na direção lateral da cartilagem de Meckel, formando uma depressão constituída por placas laterais e mediais, que se unem abaixo do nervo incisivo. Essa depressão óssea irá se estender à linha média e irá se aproximar de outra depressão formada na adjacência dos processos mandibulares. Os dois centros de ossificação permanecem separados pela sínfise mandibular até um curto período após o nascimento. Essa depressão é, então, transformada em canal ósseo

unindo as placas laterais e mediais. Dessa mesma forma, uma ossificação tardia, na direção lateral da cartilagem de Meckel, formará o canal que se transformará no canal do nervo alveolar. O ramo da mandíbula se desenvolve, posteriormente, por uma rápida expansão de ossificação do mesênquima do 1º arco faríngeo afastando-se da cartilagem de Meckel. Esse ponto se localiza na região onde o nervo alveolar inferior entra no corpo da mandíbula, estrutura denominada língula da mandíbula. Assim, com dez semanas de desenvolvimento, a mandíbula está formada quase que inteiramente por ossificação membranosa com pouco envolvimento direto da cartilagem de Meckel. A porção posterior da cartilagem de Meckel formará o martelo e o ligamento esfenomandibular. Na região do osso esfenóide até a região onde o nervo mandibular se divide, a cartilagem de Meckel é quase que totalmente perdida, mas sua cápsula fibrocelular persiste e formará o ligamento esfenomandibular. A partir da língula, em direção anterior, a cartilagem de Meckel é completamente reabsorvida e adiante a este ponto, em direção à linha média, a cartilagem de Meckel contribui, de forma pequena, com a formação da mandíbula por ossificação endocondral. O crescimento adicional da mandíbula até o nascimento é influenciado pelo aparecimento de três cartilagens secundárias e pelo desenvolvimento das musculaturas acessórias: a cartilagem condilar, a qual é a mais importante; a cartilagem coronóide; e a cartilagem sinfiseana. Essas cartilagens apresentam uma estrutura histológica diferente da cartilagem primária (cartilagem de Meckel), suas células são largas e menos matriz intercelular é formada. A cartilagem condilar aparece durante a décima segunda semana de desenvolvimento e, rapidamente, forma um cone que ocupa a maior parte do ramo mandibular em desenvolvimento. Essa massa de cartilagem é convertida rapidamente em osso por meio de ossificação endocondral e, dessa forma, na vigésima semana há somente a

presença de uma fina camada de cartilagem na cabeça do côndilo, que persistirá até o final da segunda década de vida, proporcionando um mecanismo para o crescimento da mandíbula. A cartilagem coronóide aparece no quarto mês de desenvolvimento, apresenta crescimento transitório e, desaparece antes do nascimento. A cartilagem sinfiseana, em número par, surge como um tecido conjuntivo entre as porções finais da cartilagem de Meckel, porém, são independentes dela. As cartilagens sinfiseanas desaparecem até um ano de idade. De forma geral, a mandíbula é um osso membranoso e seu desenvolvimento está relacionado com o nervo do 1º arco faríngeo, nervo trigêmeo, (V par craniano). Assim, o desenvolvimento da mandíbula é quase que inteiramente independente da cartilagem de Meckel e, seu crescimento é auxiliado pelo desenvolvimento das cartilagens secundárias (Ten Cate e Nanci 2003).

A relação entre a maxila e a mandíbula é mantida pela articulação do côndilo da mandíbula com a cavidade glenóide do osso temporal. Essa articulação, denominada articulação temporomandibular (ATM) é do tipo sinovial e o seu surgimento e desenvolvimento ocorre tardiamente quando comparada com as demais articulações sinoviais. Seu desenvolvimento se inicia na sétima semana de gestação, porém, ao nascimento, encontra-se, ainda, amplamente hipodesenvolvida (Cleall 1980, Buchbinder e Kaplan 1991 citado por Kaneyama et al 2008). A ATM começa a se desenvolver na oitava semana de gestação quando duas áreas de blastema mesenquimal surgem próxima ao futuro côndilo mandibular e cavidade glenóide. O desenvolvimento do côndilo ocorre lateral e superiormente à cartilagem de Meckel; osso e cartilagem no côndilo mandibular estão presentes com dez semanas de desenvolvimento. A cartilagem do côndilo mandibular originará o blastema condilar, a aponeurose do músculo pterigóideo lateral, o disco e a cápsula

da porção inferior da articulação. O blastema temporal formará a superfície articular do componente temporal e as estruturas da porção superior da articulação. O desenvolvimento do côndilo mandibular e do blastema temporal ocorrem em locais distantes e sua aproximação ocorre simultaneamente ao desenvolvimento da articulação, por volta da décima segunda semana de gestação (Buchbinder e Kaplan 1991 citado por Keneyama et al 2008). A migração de células da cabeça do côndilo, do osso temporal e do tendão pterigóideo lateral origina uma estrutura mesenquimal que formará o disco fibroso (Carranza et al 2006). Ao nascimento, a superfície articular e a superfície do osso temporal são revestidos por tecido conjuntivo que, de forma lenta, se transforma em fibrocartilagem no momento em que a fossa se aprofunda e o côndilo mandibular se desenvolve (Pruzansky 1968, Cleall 1980). Essa articulação é uma estrutura única, constituída pelo processo condilar da mandíbula e pela fossa glenóide do osso temporal, separados por um disco fibroso (Figura 5A-C). A ATM apresenta características especiais que lhe confere exercer movimentos complexos que são possibilitados pela cápsula que envolve o côndilo, a qual funciona como um estabilizador (Cleall 1980, Buchcinder e Kaplan 1991 citado por Kaneyama et al 2008, Avery 2001, Ten Cate e Nanci 2003, Kaneyama et al 2008). Em harmonia com o crescimento do côndilo e da fossa glenóide do osso temporal, ocorre remodelamento pós-natal nos ossos adjacentes à ATM.

Figura 5A-C - Esquema ilustrativo mostrando a articulação temporomandibular (ATM).

Fonte: Sobotta, Johannes. Atlas de Anatomia Humana. 21ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

As alterações envolvendo côndilo mandibular podem ser classificadas em: hipoplasia ou aplasia do côndilo mandibular, hiperplasia de côndilo e côndilo mandibular bífido. A hipoplasia e a aplasia de côndilo podem ser ainda, classificadas em congênitas (primárias) ou adquiridas (secundárias). As alterações congênitas podem ser uni ou bilaterais e são decorrentes de quadros que envolvem anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos (Berraquero et al 1995, Tank et al 1998, Lee et al 2001), enquanto que as alterações adquiridas podem ser ocasionadas por fatores locais como trauma, infecção ou irradiação e por fatores sistêmicos que incluem agentes tóxicos, artrite reumatóide e mucopolissacaridoses (Tank et al 1998). Alterações no tamanho e na forma do côndilo afetam a ATM e, conseqüentemente, podem resultar em anormalidades faciais. Alguns autores comentam que distúrbio na cartilagem condilar diminui sua atividade de crescimento, podendo resultar em um hipodesenvolvimento da mandíbula (Ferri et al 2006). Kaneyama et al (2008) mostraram que a aplasia ou hipoplasia bilateral do côndilo ocasiona o

hipodesenvolvimento da mandíbula que resulta em falta de crescimento simétrico dessa estrutura, dessa forma, na ausência de côndilo mandibular, a mandíbula encontra-se assimétrica e desviada para o lado envolvido.

Durante a quarta semana de desenvolvimento surge, no assoalho da faringe, uma elevação triangular mediana denominada broto lingual mediano (tubérculo ímpar). Posteriormente, desenvolvem-se, de cada lado dessa estrutura, mais dois brotos linguais distais. Esses três brotos resultam da proliferação do mesênquima nas porções ventromediais do 1º par de arcos faríngeos. Os brotos linguais distais aumentam rapidamente de tamanho e fundem-se um com o outro e crescem sobre o broto lingual mediano e formam os dois terços anteriores da língua, denominada porção oral (Figura 6A-C). A maior parte dos músculos da língua deriva dos mioblastos que migram dos miótomos occipitais (Figura 7). Com relação à inervação sensitiva, o ramo lingual do nervo trigêmeo (V par craniano) inerva os dois terços anteriores da língua. O ramo da corda do tímpano do nervo facial não supre nenhuma musculatura da língua, supre somente os corpúsculos gustativos dos dois terços anteriores da língua. Os músculos da língua, com exceção ao palatoglosso, são supridos pelo nervo hipoglosso (Moore e Persaud 2008).

Figura 6A-C - Esquema ilustrativo mostrando os estágios sucessivos de desenvolvimento da língua durante a 4ª e 5ª semanas (A, B). Esquema da língua adulta identificando a porção oral e a porção faríngea (C).

Fonte: Moore e Persaud 2008.

Figura 7 - Esquema ilustrativo mostrando os miótomos occipitais.

Fonte: Moore e Persaud 2008.

A origem embrionária da orelha é complexa; seu desenvolvimento se inicia na quarta semana de desenvolvimento intra-uterino e se completa na trigésima sexta semana de gestação. A primeira parte anatômica da orelha a se formar é a orelha interna, a qual se originará do placóide ótico que, por sua vez, se formará a partir do espessamento do ectoderma durante a quarta semana de gestação; a invaginação do placóide ótico formará a fosseta ótica a qual irá se fundir para formar a vesícula ótica (otocisto), primórdio do labirinto membranoso. A vesícula ótica se divide em: porção utricular, a qual originará o utrículo: ductos semicirculares e endolinfáticos e porção sacular, que formará o sáculo e o ducto coclear. Os ductos semicirculares formarão os canais semicirculares do labirinto ósseo e, o ducto coclear se enrola para formar a cóclea membranosa. O órgão de Corti se diferencia das células da parede do ducto coclear (Moore e Persaud 1998, 2008).

Durante a sétima semana de gestação, a cartilagem de Meckel, derivada do 1º arco faríngeo, ossifica-se para formar dois dos ossículos da orelha média, o martelo e a bigorna, enquanto que a ossificação da cartilagem de Reichert, derivada do 2º arco faríngeo, ossifica-se para originar o estribo. A cavidade timpânica origina-se do recesso tubotimpânico que, por sua vez origina-se da expansão da primeira bolsa faríngea. A porção distal do recesso tubotimpânico irá contribuir com a formação da membrana timpânica. A ligação entre o recesso tubotimpânico e a faringe formará a tuba auditiva (Moore e Persaud 1998, 2008).

Durante a sexta semana de desenvolvimento surgem, ao redor do primeiro sulco faríngeo, seis saliências auriculares (originadas do mesoderma do 1º e 2º arcos faríngeos) que formarão a aurícula (Figura 8). Alterações envolvendo estas saliências podem resultar em apêndices pré-auriculares (desenvolvimento de saliências auriculares acessórias), anotias (resultante da não formação das

saliências auriculares) e microtias (supressão do desenvolvimento das saliências auriculares). As estruturas da aurícula derivadas do 1º arco faríngeo são supridas pelo ramo mandibular do nervo trigêmeo (V par craniano), enquanto que as estruturas derivadas do 2º arco faríngeo são supridas pelos ramos cutâneos do plexo cervical (Moore e Persaud 1998, 2008).

Figura 8 - Esquema ilustrativo mostrando a formação das seis saliências auriculares até a formação da aurícula.

Fonte: Moore e Persaud 2008.

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

Anatomicamente, a orelha externa inclui o pavilhão auricular e o conduto auditivo externo (CAE). A orelha média compreende a membrana timpânica, a cavidade timpânica, parte do nervo timpânico e tuba auditiva. A cavidade timpânica aloja a cadeia ossicular, a qual é constituída por três ossículos (martelo, bigorna e estribo), pelos músculos tensores do tímpano e estapédio e pelos seus ligamentos. A orelha interna, localizada na porção petrosa do osso temporal, compreende os órgãos sensoriais da audição e do equilíbrio corporal. Esta é constituída pelo labirinto ósseo ou perilinfático e pelo labirinto membranoso ou endolinfático. O labirinto ósseo compreende o vestíbulo, os canais semicirculares e a cóclea. O

labirinto membranoso é constituído pelo utrículo, sáculo, ducto e saco endolinfático, ductos semicirculares e ducto coclear. Essas estruturas encontram-se alojadas no labirinto ósseo da seguinte forma: os ductos semicirculares localizam-se nos canais semicirculares; o utrículo, o sáculo, o ducto e o saco endolinfático alojam-se no vestíbulo e o ducto coclear, no interior da cóclea. A cóclea tem o aspecto de um espiral com duas voltas e meia em torno de um eixo central, o qual é denominado modíolo; a base da cóclea é perfurada por pequenas aberturas que dão passagem ao nervo coclear e, sua comunicação com a orelha média se dá através da janela oval e redonda. Em uma visão espacial a cóclea poderia ser vista como três tubos paralelos cursando um trajeto espiral, sendo o tubo superior denominado rampa vestibular; o tubo inferior, rampa timpânica (ambas preenchidas por perilinfa) e o tubo intermediário, ducto coclear (preenchido por endolinfa), onde está localizado o órgão de Corti (órgão da audição). A rampa vestibular encontra-se separada do ducto coclear pela membrana de Reissner (ou vestibular) e, a rampa timpânica está separada do ducto coclear pela membrana basilar (Correa 2002) (Figura 9).

Figura 9 - Esquema ilustrativo mostrando os principais componentes da orelha externa, média e interna.

Fonte: <http://www.sobiologia.com.br>

2.2 ESPECTRO OCULOauriculovertebral

Embora o termo síndrome de Goldenhar seja amplamente utilizado na literatura, não há, na verdade, acordo quanto à terminologia e critério mínimo diagnóstico para designar as diferentes condições que envolvem alterações auriculares, mandibulares, oculares e vertebrais. Os termos mais frequentemente utilizados para quadros que envolvem diferentes combinações destes achados, são: displasia oculoauriculovertebral (DOAV), síndrome de Goldenhar (SG), microsomia hemifacial (MHF), disostose otomandibular, síndrome de 1º e 2º arcos branquiais e microsomia craniofacial (MCF) (Cohen et al 1989, Rollnick et al 1987, Chen et al 2009, Heike e Hing 2009). Gorlin et al (1963) foi o primeiro a sugerir o termo DOAV para descrever indivíduos com este padrão de anomalias. Em 1964, Gorlin e Pindborg consideraram

MHF, SG, e DOAV como condições distintas. Cohen et al (1989) comentaram que a MHF era caracterizada pela combinação de anomalias auriculares e mandibulares enquanto que, a SG, além destes achados clínicos, apresentava dermóide epibulbar e anomalias vertebrais. A sobreposição clínica entre MHF e SG levou alguns autores a sugerirem que ambas as condições representavam um espectro contínuo (Gorlin et al 1976), enquanto que, para outros, tratava-se de síndromes distintas (Poswillo 1987). Segundo Opitz (1987), o conjunto de anomalias auriculares, mandibulares, oculares e vertebrais é resultante de um defeito de campo de desenvolvimento de causa heterogênea. De acordo com este mesmo autor, tanto o termo displasia quanto o termo síndrome são inadequados para designar esta condição. Cohen et al (1989), em uma revisão e análise crítica sobre MHF, SG e DOAV, incluindo aspectos nosológicos, epidemiológicos, etiológicos e patogénéticos, comentaram que a expansão do espectro fenotípico da DOAV, observada no decorrer do tempo, não contribuiu para o esclarecimento destes tópicos e que os muitos termos utilizados para representar este complexo malformativo, enfatiza o problema nosológico da condição e mostra o amplo espectro de anomalias descrito por vários autores. O termo EOAV foi, então, sugerido por estes autores para representar as diferentes combinações de anomalias mandibulares, auriculares, oculares e vertebrais. Recentemente, o termo MCF tem sido utilizado para representar o espectro de malformações envolvendo anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos (Heike e Hing 2009).

2.2.1 Histórico

Os registros mais antigos de malformações envolvendo 1º e 2º arcos faríngeos datam de 2000 a.C. e foram encontrados em tabuletas escritas pelos

caldeus da Mesopotâmia (Grabb 1965, Poswillo, 1973). Em 1654, a literatura relata o primeiro caso de criança com anomalias auriculares (Bartholinus citado por Grabb 1965) e, posteriormente, casos com envolvimento de 1° e 2° arcos faríngeos associado à dermóide epibulbar foram descritos e, em 1952, revisados por Goldenhar. Este autor descreveu ainda, três casos adicionais e discutiu a relação entre a disostose mandíbulofacial e o complexo malformativo dermóide epibulbar-apêndices auriculares. Este padrão de anomalias foi denominado síndrome de Goldenhar. Posteriormente vários outros casos foram relatados e achados adicionais foram observados. Várias revisões, enfocando aspectos nosológicos, clínicos, etiológicos, epidemiológicos e estatísticos de diferentes combinações de anomalias de 1° e 2° arcos faríngeos, foram realizadas (Rollnick e Kaye 1983, Rollnick et al 1987, Kaye et al 1989, Cohen et al 1989, Kaye et al 1992, van den Ende et al 1993, Wan et al 2003, Fan et al 2005, Tasse et al 2005, Chen et al 2009, Digilio et al 2009, Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata 2009, Rooryck et al 2010).

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

determinar se a frequência das anomalias observadas nos parentes de 1º grau era mais alta do que na população geral. Os resultados sugeriram modelo de herança autossômico dominante.

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

não apresentar associação estatisticamente positiva com hipoplasia mandibular sugere que esta combinação represente um subgrupo distinto.

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

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

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

Fan et al (2005) estudaram, retrospectivamente, 198 indivíduos com MHF com o propósito de documentar a prevalência de fissura facial nesta condição e a correlação entre elas. Fissura de lábio e palato ipsilateral, em 10% dos indivíduos com MHF, levaram os autores a sugerirem que quando a fissura é parte do quadro

desta condição, sua etiopatogênese é a mesma que a da MHF. Fissura facial rara (Tessier 4 e Tessier 0), achado incomum no EOAV, foi observada em 2 dos indivíduos avaliados.

Tasse et al (2005) estudando 53 indivíduos com EOAV desenvolveram um novo sistema de *score* para classificação que consistiu de seis subgrupos. De acordo com a presença dos principais sinais clínicos, foram definidos três grupos: microtia (grupo 1), microtia/apêndice pré-auricular com microsomia hemifacial (grupo 2), microtia/apêndice pré-auricular com microsomia hemifacial e anomalia vertebral (grupo 3). Cada grupo foi subdividido em dois subgrupos: envolvimento unilateral e envolvimento bilateral. Os autores observaram anomalias oculares em 25% e, baixa estatura em 13% dos indivíduos estudados. Os dados mostraram que, em relação ao envolvimento unilateral, não houve preferência entre o lado direito e o esquerdo e, em relação ao envolvimento bilateral esse foi observado em 50,9% dos casos. Esse estudo mostrou, ainda, presença de perda auditiva condutiva em 85% dos casos e fissura de lábio e palato, em 40%. Os autores comentaram que os indivíduos com atraso no desenvolvimento motor ou com anomalias de sistema nervoso central tiveram *score* mais alto que os demais indivíduos estudados e, concluíram que o sistema de *score* é um instrumento objetivo que prediz um risco para atraso no desenvolvimento ou para anomalias de sistema nervoso central, especialmente em crianças.

Chen et al (2009) realizaram estudo retrospectivo e prospectivo incluindo, respectivamente, 167 e 55 indivíduos com achados clínicos compatíveis com EOAV, com o intuito de identificar a prevalência de dismorfologia da língua nesse grupo de indivíduos. Os autores observaram anomalia de língua em 4.8% dos indivíduos do grupo retrospectivo e em 43.6% dos indivíduos do grupo prospectivo. Esses dados

levaram os autores a concluir que essas anomalias, por serem leves no EOAV, são frequentemente omitidas.

Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata (2009) descreveram os aspectos clínicos de nove casos familiares com evidência de herança autossômica dominante e concluíram que o fenótipo dos casos familiares e dos parentes afetados é mais leve quando comparados com o fenótipo dos casos esporádicos. Esse estudo mostrou, ainda, alta frequência de envolvimento auricular bilateral.

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

Possíveis síndromes novas que cursam com anomalias do EOAV têm sido descritas na literatura. Brady et al (2002) descreveram uma combinação de MHF, atresia de meato, surdez, acro-osteólise e anomalias mullerianas em vários indivíduos de uma família. A consangüinidade e a distribuição dos afetados na família sugeriram modelo de herança autossômica recessivo. Em 2004, Öner et al relataram uma criança, filha de casal consangüíneo, com EOAV associado à agenesia diafragmática e aplasia radial. Os autores sugeriram a possibilidade de tratar-se de uma síndrome nova ou, então, uma variante da MHF. Beck et al (2005) descreveram duas famílias (uma delas com afetados em 3 gerações; e outra com afetados em 2) com sinais clínicos do EOAV e coloboma de íris e/ou retina.

Expressividade variável intra e interfamiliar foram observadas. Os autores sugeriram que esta combinação de achados poderia representar uma nova síndrome dentro do EOAV, ou então, uma expansão deste. Outra, possível nova síndrome dentro do EOAV foi sugerida por Derbent et al (2005) ao descreverem um menino, filho de casal consanguíneo que, além das manifestações do EOAV, apresentava cardiopatia complexa. O fato de existirem relatos prévios com este padrão de anomalias, apenas em meninos, levou os autores a considerarem a possibilidade de herança ligada ao X. Richieri-Costa e Ribeiro (2006) descreveram nove indivíduos de uma família brasileira com macrostomia, apêndices pré-auriculares e oftalmoplegia externa. Os autores sugeriram que essa combinação de achados clínicos representa uma nova síndrome com herança autossômica dominante dentro do EOAV. Vendramini et al (2007) descreveram os aspectos clínicos de 14 indivíduos e compararam com 24 casos descritos em literatura com EOAV associado à anomalia radial. Os autores sugeriram que o EOAV com defeito radial pode representar um subgrupo dentro do EOAV.

2.2.2 Considerações epidemiológicas

A microtia, sinal clínico considerado mandatório para o EOAV, ocorre com prevalência de 0.8 a 4.2 em cada 10.000 nascimentos, sendo mais comum no gênero masculino (Alasti e Van Camp 2009). Em cerca da metade dos casos, ocorre isoladamente e, nos demais, em associação com outras anomalias, representando quadros sindrômicos diversos (Melnick e Myrianthopoulos 1979). Em relação ao EOAV, a frequência tem se mostrado variável na literatura pertinente. Trabalhos de Grabb (1965) e Poswillo (1974) mostraram frequência de 1:3.500 a 1:5.000

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

2.2.3 Considerações etiológicas

Heterogeneidade etiológica tem sido observada no EOAV. Alterações cromossômicas; recorrência familiar sugerindo herança autossômica recessiva, herança autossômica dominante, herança ligada ao X; fatores genéticos associados a fatores ambientais, caracterizando herança multifatorial (herança complexa) e, ainda, ação de fatores teratogênicos têm sido descritos em indivíduos com EOAV. Recentemente, alguns autores têm observado que a fertilização *in vitro* pode estar relacionada ao aumento de risco para o EOAV, sugerindo mecanismo etiológico comum para gemelaridade e para o EOAV (Wieczorek et al 2007). Esses autores estudaram 72 pais de indivíduos com EOAV esporádico a fim de investigar se há relação entre anormalidades de reprodução, gemelaridade e EOAV. Os autores observaram que a incidência de algumas anormalidades reprodutivas é alta em pais de indivíduos com EOAV, evidenciando risco aumentado para indivíduos com esse quadro, quando concebido por técnicas de reprodução assistida.

2.2.3.1 Etiologia genética

Embora incomuns alguns trabalhos fazem referência a alterações citogenéticas em indivíduos com o fenótipo do EOAV. Anomalias cromossômicas

numéricas detectadas nesses indivíduos foram: trissomia dos cromossomos 18 e 22 (Greenberg et al 1987, Bersu e Ramirez-Castro 1977, Kobrynski et al 1993); mosaicismo com trissomia dos cromossomos 9, 18 e 22 (Wilson e Barr 1983, Clarren e Salk 1983, Pridjian et al 1995) e aneuploidias do cromossomo X (Aouchiche et al 1972, Kushnick e Colondrillo 1975, Schroeter et al 1980, Poonawalla et al 1980, Quayle e Copeland 1991, Garavelli et al 1999). Alterações cromossômicas estruturais observadas em indivíduos com o fenótipo do EOAV foram: deleção do braço curto do cromossomo 5 (Dyggve e Mikkelsen 1965, Neu et al 1982, Choong et al 2003, Descartes et al 2006, Ala-Mello et al 2008); deleção do braço longo dos cromossomos 6, 8, 12, 18 e 22 (Greenberg et al 1987, Townes e White 1978, Rooryck et al 2009, Curran et al 1970, Greenberg et al 1987, Herman et al 1988, Derbent et al 2003, Xu et al 2008, Digilio et al 2009, Lafay-Cousin 2009); duplicação do braço longo dos cromossomos 7 e 22 (Hoo et al 1982, Herman et al 1988, Hathout et al 1998); anel do cromossomo 21 (Greenberg et al 1987); inversão pericêntrica do cromossomo 1 (Stahl-Mauge et al 1982); inversão pericêntrica do cromossomo 9 (Stanojevic et al 2000); inversão pericêntrica do cromossomo 14 (Northup et al 2010) e rearranjo do cromossomo 18 (Sujansky et al 1981). Alterações cromossômicas, tais como deleção do braço longo do cromossomo 5, trissomia do cromossomo 18, duplicação do braço longo do cromossomo 7 e deleção do braço curto do cromossomo 22, detectadas em vários indivíduos, são consideradas significativas, podendo representar uma associação causal (Cohen et al 1989, Heike e Hing 2009, Passos-Bueno 2009).

Embora a maioria dos casos do EOAV seja esporádica, casos familiares têm sido descritos. Herança autossômica recessiva foi sugerida pela recorrência em irmãos (Saraux et al 1963, Kirke 1970, Krause 1970, Amalnath et al 2008) e pela

presença de consanguinidade parental (Witters et al 2001, Choong et al 2003) e, herança autossômica dominante, pela recorrência em diferentes gerações (Hermann e Optiz, 1969, Summitt, 1969, Parving 1978, Setzer et al 1981, Regenbogen et al 1982, Singer et al 1994, Stoll et al 1998, Tasse et al 2007, Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata 2009). Gêmeos monozigóticos discordantes (Cordier et al 1970, Papp et al 1974, Setzer et al 1981, Boles et al 1987, Ebbesen e Petersen 1982, Burck 1983, Rollnick e Kaye 1983, Connor e Fernandez 1984, Gómez-Garcia et al 1984, Perez Alvarez et al 1984, Stoll et al 1984); gêmeos monozigóticos concordantes (Ryan et al 1988) e gêmeos dizigóticos discordantes para o fenótipo EOAV (Grabb 1965, Heimann 1968, Rapin e Ruben 1976, Shprintzen 1982, Connor e Fernandez 1984) foram referidos em literatura.

Trabalhos recentes, voltados à investigação molecular sugerindo genes candidatos e excluindo outros, têm sido descritos. 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 MHF, porém, a mutação deste gene não foi observada nas duas famílias estudadas e em 120 casos esporádicos. Splendore et al (2002) realizaram um estudo em indivíduos com EOAV e não detectaram a mutação do gene *TCOF1*, presente em indivíduos com a síndrome de Treacher-Collins. Choong et al (2003) encontraram deleção terminal do seguimento p14 no braço curto do cromossomo 5 em uma criança com síndrome cri-du-chat e manifestações clínicas da SG. Os autores sugeriram a possibilidade de existir um gene para a SG na região p14 do cromossomo 5. Kosaki et al (2007) encontraram mutação no gene *SALL 1* em uma família (mãe e duas filhas) na qual uma das meninas apresentou sinais clínicos compatíveis com a síndrome de Goldenhar e a outra, sinais clínicos da síndrome de

Townes-Brocks. Os autores sugeriram que, embora a condição tenha etiologia heterogênea, em alguns casos há uma base genética. Fischer et al (2006) estudaram 105 pacientes com EOAV e encontraram translocação dos cromossomos 4 e 8 em um caso (46,XX t(4;8)(p15.3;q24.1). O ponto de quebra do cromossomo 4 estava localizado em 76,4 kb distal do gene *BAPX1*, o qual tem sido considerado candidato para EOAV por ser expressar no 1º arco faríngeo. Análise de mutação no gene *BAPX1* nesses indivíduos não detectou mutação patogênica e, análise de expressão gênica em fibroblastos de 12 dos 105 indivíduos avaliados e em 9 controles, mostrou expressão alélica alta em 5 dos 12 indivíduos. Os autores propuseram que uma desregulação epigenética do gene *BAPX1* pode estar relacionada à etiologia do EOAV.

Mutação no gene *GLI2*, em uma criança que apresentava envolvimento do sistema nervoso central, anomalias de 1º e de 2º arcos faríngeos e anoftalmia, foi detectada por Rahimov et al (2006). Os autores mencionaram que embora a função da família de genes *GLI* não seja bem conhecida, é possível que haja relação entre a mutação no gene *GLI2* e o fenótipo EOAV.

Callier et al (2008) realizaram array-CGH em 30 indivíduos com dismorfia craniofacial e atraso mental e identificaram deleção intersticial (1p22.2-p31.1) em um indivíduo com achados clínicos compatíveis com EOAV. Os autores comentaram que a alteração encontrada nesse caso poderá auxiliar na pesquisa de genes candidatos para o EOAV. Considerando a sobreposição clínica entre a síndrome de Townes-Brocks (STB) e a síndrome branquio-oto-renal (SBOR) com EOAV, Goodin et al (2009), realizaram estudo molecular, com o intuito de identificar, ou não, a mutação nos genes *SALL1* e *EYA1*, presentes em indivíduos com STB e SBOR. Os autores estudaram três famílias de indivíduos com EOAV e excluíram a mutação

desses genes em todas elas. Assim, os autores acreditam que a recorrência familiar, observada nessas três famílias, possui causa genética distinta da STB e da SBOR.

Recentemente, Huang et al (2010) realizaram varredura genômica (*genome wide screen*) em um indivíduo com achados clínicos compatíveis com EOAV. Deleção no cromossomo 5q13.2, detectada nesse indivíduo, estava ausente nos pais e no grupo controle. A região deletada é constituída de 16 genes, incluindo os genes *BIRC1* e *OCN*, os quais estão envolvidos com o processo de apoptose. Considerando que a haploinsuficiência desses genes podem estar contribuindo com o fenótipo do paciente descrito, os autores comentaram que esses genes *BIRC1* e *OCN* são candidatos para o EOAV.

Rooryck et al (2010) realizaram array-CGH em 86 indivíduos com EOAV. História familiar positiva foi descrita em 11 indivíduos, recorrência em parentes de 1º grau foi observada em 5 indivíduos e recorrência em parentes de 2º, 3º ou 4º graus, em 6 indivíduos. Os autores identificaram 12 novos rearranjos genômicos, incluindo 4 deleções e 8 duplicações. De acordo com esses autores, a não repetição das alterações cromossômicas encontradas favorece a hipótese de heterogeneidade genética para a condição.

2.2.3.2 Fatores genéticos associados a fatores ambientais

Herança multifatorial ou complexa é caracterizada pela combinação de fatores genéticos e ambientais. Observa-se que este modelo de herança ocorre dentro de famílias, porém não há padrão determinado de heredograma (Nussbaum et al 2002). Rollnick e Kaye (1983), estudando 97 indivíduos com MHF e suas variantes, encontraram recorrência familiar positiva em 45% dos casos e o padrão de

distribuição em diversas famílias sugeriu herança multifatorial; entretanto, herança autossômica dominante com penetrância incompleta não pode ser descartada (Grabb 1965, Rollnick e Kaye 1983, Gorlin et al 2001).

2.2.3.3 Fatores teratogênicos

A susceptibilidade ao teratógeno depende do genótipo do indivíduo e varia de acordo com o período de desenvolvimento intra-uterino (Tabela 1). O processo de teratogênese pode ser resumido em três categorias: causa (etiologia), mecanismo (patogênese) e manifestação. A causa está relacionada aos fatores do ambiente e age direta, ou indiretamente, nas camadas germinativas ou no embrião ou no feto. Estes fatores causais podem produzir diferentes reações ou mecanismos tais como interferência mitótica, alteração de ácidos nucleicos ou inibição enzimática. Estes mecanismos resultam em desenvolvimento anormal ocorrendo assim, a manifestação (Cohen 1997).

Anomalias do EOAV têm sido observadas em crianças de mães expostas a vários agentes considerados teratogênicos. Entre eles: talidomida (Livingston 1965, Rosendal 1965, Wyszni e Beaty 1996, Gorlin et al 2001); primidona (Gustavson e Chen 1985, Gorlin et al 2001); ácido retinóico ou isotretinoína (Lammer et al 1985, Stern et al 1989, Johnston e Bronsky 1995, Gorlin et al 2001, Alasti e Van Camp 2009); salicilatos e outros anticoagulantes; contraceptivo oral; anti-histamínico; álcool etílico; anticonvulsivantes e antagonistas do folato (Hodes et al 1981, Cohen et al 1989, Gorlin et al 2001, Salvado et al 2003); fluoxetina (Farra et al 2010); medicamentos vasoativos, especialmente entre fumantes e no início da gestação (Werler et al 2004, Werler et al 2009) e cocaína intra-nasal (Lessick et al 1991).

Outros fatores causais relacionados ao EOAV incluem sangramento vaginal no 1º e 2º trimestre de gestação que sugere problemas na placenta e, provavelmente, de natureza vascular (Wilson e Barr 1983, Werler et al 2004); gestações múltiplas, onde pode ser observada anastomose dos vasos da placenta tanto em gêmeos monozigóticos quanto em dizigóticos (Robinson et al 1987, Hall 2003); hipóxia devido a altas altitudes (Castilla et al 1999, Salvado et al 2003); compressão intra-uterina secundária ao oligodrâmnio (Cohen et al 1989, Salvado et al 2003); polidrâmnio (Wilson e Barr 1983) e hipertensão arterial (Wang et al 2002, Salvado et al 2003).

O diabetes materno é um fator de risco para malformações, entre elas, anomalias do EOAV (Grix et al 1982, Johnson e Fineman 1982, Ewart-Toland et al 2000, Wang et al 2002, Chen e Chang 2004, Werler et al 2004, Kerckhoff-Villanueva et al 2008). A hiperglicemia materna é um teratígeno não específico e, o risco para anomalias congênitas, mesmo com controle metabólico, é mais alto quando comparado com gestações de mulheres não diabéticas (Johansen e Garne 2005). Estudos de Herrera et al (2005) mostraram risco alto para malformações em filhos tanto de mulheres com diabetes pré-gestacional (prevalência de 14%) quanto de mulheres com diabetes gestacional (prevalência 18.3%). A prevalência de malformações em descendentes de mulheres não diabéticas é de 7.9%. Trabalho de Kerckhoff-Villanueva et al (2008) sugere que a hiperglicemia materna causa estresse oxidativo nas células embrionárias, alterando a via do gene *PAX3*, ocasionando diversas malformações.

Combinação de exposição materna a medicamentos vasoativos com cigarros, no primeiro trimestre de gestação, pode ocasionar disrupção vascular, favorecendo, dessa forma, o aumento do risco para MHF (Werler et al 2009).

Tabela 1 - Ação do teratôgeno em relação ao período embrionário e fetal.

Idade gestacional (semanas)	Período embrionário						Período fetal			
	3	4	5	6	7	8	9	16	32	38
Sistema nervoso central	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Coração	■	■	■	■	■	■				
Membros superiores		■	■	■	■	■				
Lábio superior			■	■	■	■				
Palato					■	■	■	■		
Orelhas		■	■	■	■	■	■	■	■	■
Olhos		■	■	■	■	■	■	■	■	■

Fonte: Moore e Persaud 1998.

- Período altamente sensível à ação de teratôgenos
 ■ Período menos sensível à ação de teratôgenos

2.2.4 Mecanismos patogénéticos

A patogênese das anomalias de estruturas derivadas do 1º e 2º arcos faríngeos tem sido objeto de estudo de vários pesquisadores. Experimentos de Poswillo (1973), com ratas expostas a triazene (10º dia de desenvolvimento) e macacas expostas a talidomida (25º ao 30º dia de desenvolvimento), resultaram em anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos nos descendentes. O autor propôs como mecanismo causal, a formação de hematoma embriônico originado da anastomose que precede a formação do tronco da artéria estapedial. O autor demonstrou, ainda, uma correlação direta entre a extensão do hematoma e a gravidade das malformações resultantes. São citadas como causas de formação de hematoma: hipertensão arterial, hipóxia, agentes pressores, anticoagulantes, compressão intrauterina secundária ao oligodramnio (Poswillo 1973, 1976, Salvado et al 2003). Embora a teoria do hematoma seja amplamente aceita como mecanismo causal da MHF, a natureza molecular deste

mecanismo permanece hipotética. Predisposição genética relacionando mutação no loco *Hfm* (cromossomo 10) ao fenótipo MHF foi sugerida em trabalhos com camundongos transgênicos que transmitiram o fenótipo aos seus descendentes, como um traço autossômico dominante. O primeiro evento patológico detectado nestes animais foi ruptura vascular da região dorsal do 2º arco faríngeo (Otani et al 1991, Naora et al 1994). Segundo Cohen et al (1989) a teoria do hematoma explica muitos defeitos craniofaciais característicos da MHF; porém, não explica os apêndices pré-auriculares isolados (observados em casos familiares) e os defeitos extracranianos. Outro possível mecanismo de patogênese vascular envolve suprimento sangüíneo inadequado para as células da crista neural podendo levar a defeitos de migração e diferenciação com consequente prejuízo no desenvolvimento dos arcos faríngeos (Cohen et al 1989). Defeitos de migração das células da crista neural explicam anomalias de coluna vertebral, manifestação clínica que pode ocorrer no EOAV (Salvado et al 2003).

Fluxo anormal da carótida, documentado em pacientes com anomalias unilaterais do EOAV, reforça a hipótese da patogênese vascular de natureza disruptiva. O defeito vascular nestes pacientes envolve a interrupção do fluxo sangüíneo para as estruturas supridas pela artéria estapedial do lado afetado (Robinson et al 1987).

Combinação de exposição materna de medicamentos vasoativos com cigarros, no primeiro trimestre de gestação, pode ocasionar ruptura vascular, favorecendo, dessa forma, o aumento do risco para MHF (Werler et al 2009).

2.2.5 Manifestações clínicas

O EOAV é caracterizado por anomalias craniofaciais que envolvem estruturas derivadas do 1º e 2º arcos faríngeos. A extrema variabilidade de

expressão é característica desta condição e, microtia e/ou apêndices pré-auriculares, sem outras anomalias associadas, podem representar formas leves do EOAV (Grabb 1965, Pashayan et al 1970, Gorlin et al 1976, Smith 1982, Rollnick e Kaye 1983, Rollnick et al 1987, Cohen et al 1989, Kaye et al 1989, Kaye et al 1992, Tasse et al 2005), sendo considerado, por alguns autores, critério mínimo para o diagnóstico (Rollnick e Kaye 1983). Outras anomalias podem estar associadas e, nem sempre, o envolvimento se limita às estruturas craniofaciais. Estudos de Rollnick et al (1987) mostraram que, 48% dos 294 indivíduos avaliados apresentavam outras anomalias associadas, como: fissura de palato (15%), fissura de lábio com ou sem palato (7%), anomalias oculares (18%), cardíacas (5%), genitourinárias (5%), esqueléticas (11%) e de sistema nervoso central (13%). Trabalho de van den Ende et al (1993) mostrou que dos 77 indivíduos avaliados, 86% apresentaram outras anomalias associadas. Do total de indivíduos, 24.7% apresentaram fissura de palato, 32.5% fissura de lábio com ou sem palato, 7.8% anomalias cardíacas, 10.4% anomalias genitourinárias e 11.7% anomalias esqueléticas. Poon et al (2003) revisaram 65 casos com MHF e encontraram anomalias extracraniofaciais em 36% dos casos. Destas, anomalias esqueléticas estavam presentes em 35 indivíduos, anomalias de sistema nervoso central em 4; anomalias cardiovasculares em 4; anomalias renais em 5; anomalias gastrointestinais em 5 e fístula traqueoesofágica em 1. Toulitau et al (2006) estudaram as manifestações clínicas de 17 casos com EOAV e encontraram defeitos auriculares (94%), anomalias faciais (66%) e anomalias oculares (75%). Os resultados mostraram ainda: acometimento unilateral em 70% dos casos (maioria à direita); envolvimento ipsilateral de mandíbula e orelha em 90%; perda auditiva, principalmente condutiva, em 76%; alterações esqueléticas em 23%; anomalias

cardiovasculares em 18%; anomalias genitourinárias em 23% e anomalias gastrointestinal em 12%. Os autores descreveram alta incidência de atraso mental (23%) e atribuíram tal fato ao alto índice de déficit auditivo e visual. Stromland et al (2007) estudaram 18 indivíduos com EOAV e descreveram os seguintes achados clínicos: anomalias auriculares (100%), oculares (72%), vertebrais (67%), de sistema nervoso central (50%) e defeitos cardíacos (33%). Outros achados tais como: déficit auditivo (83%), déficit visual (28%), déficit auditivo e visual (28%), dificuldade alimentar (50%), alterações de fala (53%) e atraso mental (39%) foram observados. Os autores mencionaram, ainda, que três indivíduos nasceram por meio de técnicas de reprodução assistida (2 por inseminação artificial e 1 por fertilização *in vitro*).

2.2.5.1 Anomalias craniofaciais

As principais anomalias craniofaciais do EOAV são assimetria facial, hipoplasia mandibular, anomalias oculares, fissuras faciais e anomalias auriculares. A assimetria facial é decorrente do deslocamento e/ou anomalia da aurícula e, também, das alterações do esqueleto subjacente. Pode não estar aparente ao nascimento, porém, torna-se evidente por volta dos 4 anos. Tecidos de revestimento adequado podem mascarar uma assimetria esquelética e, por outro lado, deficiência destes tecidos, na presença de estruturas esqueléticas adequadas, representa assimetria. Cerca de 20% dos casos com EOAV apresenta acentuada assimetria facial e 65%, algum grau de assimetria (Figuerola e Pruzansky 1982, Soltan e Holmes 1986). Na maioria dos casos, o acometimento de face é unilateral (69,7% dos 99 indivíduos estudados por Carvalho et al 1999; 99% dos 294 indivíduos avaliados por Rollnick et al 1987; 85% dos 198 casos descritos por Fan et al 2005).

Nos casos com acometimento bilateral, um lado é sempre mais grave do que o outro (Rollnick et al 1987). Envolvimento facial bilateral foi observado em 33% dos 294 indivíduos estudados por Rollnick et al (1987); em 60% dos 25 avaliados por Morrison et al (1992); em 61% dos 77 descritos por van den Ende et al (1993); em 15% dos 198 estudados por Fan et al (2005); em 50,9% dos 53 indivíduos avaliados por Tasse et al (2005) e em 66,7% dos nove casos familiares estudados por Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata (2009).

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

Dentre os vários tipos de fissuras faciais observadas nos indivíduos com o EOAV, a fissura facial lateral (Tessier 7) é a mais frequente, variando de 15 a 61% (Grabb 1965, Feingold e Baum 1978, Vento et al 1991, Fan et al 2005, Tasse et al 2005, Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata 2009). Fissura de lábio com ou sem palato e fissuras faciais atípicas foram descritas em indivíduos com EOAV (Witters et al 2001, Fan et al 2005, Tasse et al 2005). Fan et al (2005) realizaram estudo retrospectivo em 198 casos de MHF para documentar a prevalência de fissura facial e encontraram fissura de lábio com ou sem palato em 20 dos 198 casos, fissura Tessier 7 em 46; fissura Tessier 0 em 1 caso; e fissura Tessier 4 em 1 caso. Estudos de Tasse et al 2005 mostraram presença de fissura Tessier 7 em 9 dos 53 casos;

fissura de palato em 5 de 53; fissura de lábio e palato em 5 de 53 e fissura de lábio em 2 de 53 casos.

Anomalias intra-orais como presença de incisivo central único e anomalia de língua têm sido raramente descrita em indivíduos com EOAV. Garcia de Paula e Silva et al (2007) descreveram um caso SG e incisivo central único e sugeriram que, para os indivíduos com incisivo central único, investigação de outras anomalias é imprescindível. Anomalia de língua em indivíduos com EOAV foi descrita por Miyamoto et al (1976) e, associação dessa anomalia com paralisia facial, fissura de palato, anotia hipodactilia e espinha bífida oculata foi descrita por Preis et al (1996). Esses autores sugeriram que o paciente descrito apresentava uma associação envolvendo síndrome de Goldenhar, síndrome de Moebius e hipopoglossia-hipodactilia. Recentemente, Chen et al (2009) realizaram estudo retrospectivo e prospectivo de indivíduos com microsomia craniofacial e anomalias de língua. Os autores classificaram as anomalias de língua como língua normal; anomalia leve (anquiloglossia leve ou hipoplasia unilateral); anomalia severa (anquiloglossia lateral com fusão da mandíbula ou severamente bífida); e aglossia. A alta frequência encontrada no estudo prospectivo (43.6%) em relação ao retrospectivo (4.8%) levou os autores a concluir que, pela presença de anomalias leves de língua, esta pode ser omitida na avaliação, sendo, então, imprescindível exame intra-oral nos indivíduos com microsomia craniofacial.

Referência a anomalias funcionais e estruturais da faringe e da laringe é escassa em indivíduos com EOAV. Inadequação velofaríngea foi detectada em 33,3% dos 18 indivíduos com EOAV avaliados por Luce et al (1977); em 50% dos 22 indivíduos avaliados por Shprintzen et al (1980) e, em 13% dos 23 casos estudados por D'Antonio et al (1998). Laringotraqueomalacia e hemihipertrofia da epiglote

foram descritas em indivíduos com EOAV avaliados por Andrews e Shott (1992). D'Antonio et al (1998) estudando 23 indivíduos com essa condição observaram as seguintes alterações da faringe e da laringe: assimetria de velofaringe (35%); estreitamento de velofaringe (9%); laringe pequena e anormal (14%); aritenóides assimétricas (14%); laringe estreita em sua dimensão antero-posterior (36%); laringe estreita lateralmente (27%); presença de mucosa frouxa sobre as aritenóides (41%) e alterações de prega vocal (18%).

2.2.5.1.1 Anomalias de orelha

Trabalhos de literatura mostram que a orelha externa e a orelha média estão mais freqüentemente acometidas do que a orelha interna (Wan et al 2003). As anomalias de orelha externa (microtias) são variáveis e compreendem desde uma aurícula pequena até a ausência de pavilhão auricular. Canal auditivo externo estreito é observado nos casos mais leves enquanto que a atresia do canal auditivo, nos casos mais graves (Rollnick e Kaye 1983, Gorlin et al 2001). Em relação à orelha média, estudo retrospectivo de Wan et al (2003), envolvendo 70 indivíduos com o EOAV, mostraram hipoplasia de orelha média em 58 (67%) das 87 orelhas e fusão de ossículos em 51(59%) das 87 orelhas. Outras malformações observadas foram: displasia e agenesia de ossículos (19 e 3 casos, respectivamente) (Wells et al 1983, Manfré et al 1997, Carvalho et al 1999, Lemmerling et al 2000, Miura et al 2001, Scholtz et al 2001, Wan et al 2003, Bisdas et al 2005).

Embora anomalias de orelha interna tenham sido descritas em algumas condições com envolvimento de 1º e 2º arcos faríngeos, estudo sistemático envolvendo avaliação de orelha interna, nesse grupo de indivíduos, é escasso.

Displasia/fusão/agenesia de canais semicirculares, malformação coclear e canal auditivo interno estreito ou alargado têm sido mencionados em indivíduos com anomalias decorrentes de 1º e 2º arcos faríngeos (Wells et al 1983, Bassila e Goldberg 1989, Manfré et al 1999, Lemmerling et al 2000, Takegoshi et al 2000, Miura et al 2001, Scholtz et al 2001, Rother et al 2003, Bisdas et al 2005). Vendramini et al (2007) estudaram 14 indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos e observaram alta incidência de anomalias de orelha interna, associada ou não à anomalia de orelha média e mencionaram, ainda, que a anomalia de orelha interna pode estar presente, tanto nos casos com microtia tipo I (anomalia leve de orelha externa), quanto nos casos com microtia tipo III (anomalia acentuada de orelha externa), mostrando que a gravidade da anomalia de orelha externa não prediz a anomalia estrutural de orelha interna.

2.2.5.1.2 Anomalias de mandíbula e/ou côndilo mandibular

Levantamento de literatura mostrou associação positiva entre anomalias envolvendo côndilo mandibular e hipoplasia mandibular (Kaneyama et al 2008). Anomalias envolvendo côndilo mandibular também têm sido descritas em condições clínicas envolvendo 1º e 2º arcos faríngeos como, por exemplo, a anquilose de côndilo mandibular, em indivíduos com síndrome de Nager (Halonen et al. 2006) e hipoplasia de côndilo mandibular e anomalias da ATM, de gravidade variável, em indivíduos com síndrome aurículo-condilar (Uuspaa 1978, Jampol et al 1998, Guion-Almeida et al 1999, Erlich et al 2000, Priolo et al 2000, Guion-Almeida et al 2002, Storm et al 2005). Estudos detalhados e sistemáticos sobre o envolvimento da mandíbula, do côndilo e/ou da ATM, em indivíduos com EOAV, são escassos em

literatura. As alterações observadas até o momento incluem: defeito no corpo mandibular, côndilo bífido, hipoplasia condilar, deformação e agenesia de côndilo (Posnick 1998, Binaghi et al 2000, Hirschfelder et al 2004, Santos et al 2003, Shriki et al 2005, Caccamese et al 2006, Upadhyaya et al 2007, Santos et al 2007).

2.2.5.2 Outras anomalias

2.2.5.2.1 Anomalias esqueléticas

Anomalias esqueléticas observadas no EOAV envolvem anomalias da base do crânio e, principalmente, alterações de coluna vertebral. Dentre as alterações vertebrais, a fusão de vértebras cervicais é a mais freqüente (cerca de 60% dos casos). Trabalhos mostram que espinha bífida, hemivértebras, vértebras hipoplásicas, anomalia de Klippel-Feil, escoliose e anomalias de costelas ocorreram em 30% dos casos e, pé torto em 20% (Gorlin et al 2001, Stromland et al 2007). Anomalias radiais tais como hipoplasia ou aplasia de rádio e/ou polegar; polegar bífido ou trifalângico foram descritos em 10% dos casos com EOAV (Gorlin et al 1963, Bowen et al 1971, Mandelcorn et al 1971, Hodes et al 1981, Wilson e Barr 1983, Rollnick et al 1987, Lessick et al 1991, van Bever et al 1992, Gibson et al 1996, Horgan et al 1995, Johnson et al 1996, Zelante et al 1997, Ewart-Toland et al 2000, Miura et al 2001, Ozdemir et al 2002, Pane et al 2004, Öner et al 2004). Anomalia radial em associação a anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos tem sido considerada, por alguns autores, como uma condição distinta dentro do EOAV (Sugiura et al 1971, Moeschler e Clarren 1982, Vendramini et al 2007, Das et al 2008, Mishra et al 2009).

2.2.5.2.2 Anomalias cardiovasculares

Defeitos cardíacos têm sido freqüentemente relatados em indivíduos com o EOAV. Estudos de Morrison et al (1992) mostraram que 32% dos indivíduos, com esta condição apresentavam algum tipo de anomalia cardíaca e, estudos de Kumar et al (1993) constataram a presença desta anomalia em 21,2% dos indivíduos. Cardiomegalia, anomalias de veias cardíacas, hipertrofia ventricular, defeito de septo atrial, defeito de septo ventricular, Tetralogia de Fallot, anomalias arteriais, estenose aórtica, anomalias de artéria pulmonar, dextrocardia e comunicação interventricular, foram as anomalias detectadas até o momento (Rollnick et al 1987, Morrison et al 1992, Kumar et al 1993, van den Ende 1993, Bamforth e Machin 1996, Lin et al 1998, Derbent et al 2005, Stromland et al 2007).

2.2.5.2.3 Alterações de sistema nervoso central

Alterações envolvendo o sistema nervoso central, em indivíduos com EOAV, são variáveis e incluem encefalocele, meningoencefalocele, hidrocefalia, lipoma de corpo caloso, teratoma, cisto dermóide, hipoplasia do hemisfério cerebelar, malformação Arnold-Chiari, lisencefalia, cisto aracnóide, holoprosencefalia, arrinencefalia unilateral e anomalia estrutural de corpo caloso (Aleksic et al 1983, Wilson e Barr 1983, Gustavson e Chen 1985, Saller et al 1988, Bamforth e Machin 1996, Kita et al 2002, Martinelli 2004, Stromland et al 2007, Rosa et al 2010).

2.2.5.2.4 Anomalias menos frequentes

Outras anomalias, menos frequentes, descritas nos indivíduos com EOAV incluem: anomalias pulmonares (Pierpont et al 1982, Downing e Kilbrige 1991, Milani e Selicorni 2002, Ermis et al 2010); anomalias genitourinárias como hipospadia, hidrocele, criptorquidia, anomalias renais (Shokeir 1977, Rollnick et al 1987, Cohen et al 1989); e anomalias gastrointestinais como atresia de esôfago, fístula traqueo-esofágica, anomalia anal, fístula reto-vaginal (Bowen et al 1971, Mendelberg 1985, Rollnick et al 1987, Ignácio-Rodriguez et al 1993, Sutphen 1995, Ayuso-Velasco et al 2010).

2.2.6 Diagnóstico diferencial

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

A síndrome de Treacher-Collins ou disostose mandibulofacial (OMIM 154500/248390), apresenta herança autossômica dominante ou recessiva, e é caracterizada por fendas palpebrais oblíquas para baixo, coloboma de pálpebra inferior, hipoplasia de arco zigomático e malformações auriculares simétricas. Mutações no gene *TCOF1*, mapeado no cromossomo 5q32-q33.1, tem sido

identificada em indivíduos com a síndrome de Treacher-Collins (Dixon 1996, Edwards et al 1997, Horiuchi et al 2004, Li et al 2009). Esta condição difere do EOAV, principalmente, pela presença de coloboma de pálpebra inferior e pela ausência de assimetria facial e de dermóide epibulbar.

A combinação de defeitos de linha média facial, anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos e dermóide epibulbar é característica da síndrome oculoauriculofrontonasal (OMIM 601452), que se diferencia do EOAV pelo envolvimento da linha média.

A síndrome de Nager ou disostose acrofacial tipo Nager (OMIM 154400), condição autossômica dominante, apresenta como principais achados clínicos micrognatia, hipoplasia mandibular, anomalias auriculares, ausência de rádio, sinostose rádio-ulnar, hipoplasia ou agenesia de polegares. Gene *ZFP37*, mapeado no cromossomo 9q32, foi considerado candidato para a síndrome de Nager (Dreyer et al 1998). Essa condição difere do EOAV, principalmente, pela simetria das anomalias de face e aurículas e, ainda, pela ausência de dermóide epibulbar.

A síndrome de Genée-Wiedemann ou síndrome de Miller (OMIM 263750), condição autossômica recessiva, apresenta como achados clínicos, hipoplasia malar, ectrópio de pálpebra inferior, micrognatia, anomalias auriculares e malformações envolvendo o 1º e 5º dígitos. Mutação no gene *DHODH* tem sido identificada em indivíduos com essa condição (NG et al 2010). A síndrome de Genée-Wiedmann difere do EOAV, não somente pelos achados craniofaciais, mas, também, pelo padrão de envolvimento dos membros.

A síndrome de microtia, atresia aural e surdez condutiva (OMIM 251800) pode apresentar, além do envolvimento auricular (uni ou bilateral) e da deficiência auditiva condutiva, assimetria facial, macrostomia, apêndices pré-auriculares e

anomalias de orelha média. Trata-se de uma condição rara e de difícil diferenciação com o EOAV. Essa condição tem sido descrita como autossômica dominante, entretanto, Allanson (1995) descreveu essa mesma síndrome na forma autossômica recessiva e mencionou que não é possível diferenciar os dois modelos de herança. 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 de microtia, atresia aural e surdez condutiva.

A síndrome branquio-oto-renal (SBOR) (OMIM 113650), condição autossômica dominante, é caracterizada por fístulas ou cistos branquiais, fístulas pré-auriculares, malformação auricular, defeitos estruturais de orelha média e interna, perda auditiva condutiva ou mista e anomalia renal. Mutações no gene *EYA1*, mapeado no cromossomo 8q13.3 tem sido identificadas em indivíduos com a SBOR (Abdelhak et al 1997, Rickard et al 2000, Orten et al 2008, Stockley et al 2009). A presença de fístulas na região branquial e a ausência de assimetria facial, nesta condição, a torna distinta do EOAV.

A síndrome aurículo-condilar (OMIM 602483), condição autossômica dominante, apresenta como característica o padrão de anomalia auricular com constrição entre o terço médio e inferior da orelha. Outros achados incluem: bochechas proeminentes, microstomia, anormalidades da ATM e hipoplasia de côndilo mandibular. O padrão de anomalia auricular e a ausência de assimetria facial diferem essa condição do EOAV.

A síndrome de Townes-Brocks (STB) ou síndrome REAR (*renal, ear, anal, radial*) (OMIM 107480), condição autossômica dominante com expressividade variável, inicialmente descrita por Townes e Brocks (1972), é caracterizada por

anomalias auriculares, incluindo fístulas ou apêndices pré-auriculares; perda auditiva condutiva ou sensorineural; polegares bífidos ou hipoplásicos ou trifalângicos; anomalias cardíacas, renais e ânus imperfurado. Mutação no gene *SALL1*, mapeado no cromossomo 16q12.1, tem sido detectada em indivíduos com STB (Johnson et al 1996, Kohlhasse et al 1998, Kohlhasse et al 1999, Blanck et al 2000, Albrecht et al 2004). Essa condição difere do EOAV, principalmente, pela presença de anomalia radial e ausência de assimetria facial, porém, a grande similaridade da STB com o EOAV e anomalia radial (OMIM 141400) dificulta a diferenciação entre ambas.

A síndrome CHARGE ou síndrome Hall-Hittner (OMIM 214800), condição autossômica dominante, é caracterizada por atresia de coanas, coloboma de íris ou de coróide ou de retina ou de nervo óptico, anomalias auriculares, defeitos cardíacos, anomalias genitais e retardo de crescimento e desenvolvimento. Paralisia facial, fissura de palato e disfagia estão comumente associadas a essa condição. Em cerca de 30% dos casos está relacionada à mutação no gene *CHD7* (Kaliakatsos et al 2010). Embora exista sobreposição clínica entre essa condição e o EOAV, o padrão facial e a ausência de assimetria facial as tornam distintas.

VATER (OMIM 192350) é um acrônimo utilizado para representar a associação de defeitos vertebrais, atresia anal, fístula traqueo-esofágica, displasia renal ou radial. Embora existam relatos na literatura de indivíduos com sobreposição clínica de VATER e de EOAV (Cohen et al 1989, Kallen et al 2004), o fenótipo de ambas é distinto. Da mesma forma, a associação MURCS (OMIM 601076), caracterizada por aplasia de ducto mülleriano, agenesia renal unilateral e anomalias cervico-torácicas, é distinta do EOAV apesar de relatos de indivíduos com sobreposição clínica das duas condições (Cohen et al 1989, Brady et al 2002).

3

Objetivos

3 OBJETIVOS

Esse estudo teve como objetivos:

- Analisar e descrever a morfologia da mandíbula, com ênfase na articulação temporomandibular (ATM), em indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos cadastrados no Serviço de Genética Clínica do HRAC – USP;
- Investigar orelha média e interna nesse grupo de indivíduos.

4

Indivíduos estudados e Métodos

4 INDIVÍDUOS ESTUDADOS E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Foram selecionados para esse estudo, 56 indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos, de ambos os sexos, com idade acima de sete anos, cadastrados no Serviço de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, da Universidade de São Paulo (HRAC-USP).

O critério mínimo estabelecido para a seleção dos indivíduos, da presente amostra, foi presença de microtia isolada ou de microsomia hemifacial com malformação auricular leve, como apêndices pré-auriculares.

Foram considerados casos com envolvimento craniofacial unilateral aqueles que apresentaram todos os achados clínicos, incluindo anomalias auriculares leves, exclusivamente em um único lado. Envolvimento craniofacial bilateral foi considerado na presença de acometimento de ambos os lados, mesmo diante de sinal clínico leve em um dos lados acometidos.

Indivíduos com síndromes bem delineadas dentro do espectro de anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos, tais como síndrome de Treacher-Collins [OMIM 154500/248390]; síndrome de Nager [OMIM 154400]; síndrome de Geneé-Wiedmann [OMIM 263750]; síndrome Patterson-Stevenson-Fontaine [OMIM 183700]; disostose mandibulofacial tipo Bauru [OMIM 604830]; disostose mandibulofacial tipo Toriello [OMIM 301950]; disostose mandibulofacial com microcefalia, fissura de palato, atraso mental e de crescimento [OMIM 610536]; síndrome branqui-oto-renal [OMIM 113650]; síndrome Townes-Brocks [OMIM 107480]; síndrome aurículo-condilar [OMIM 602483] e displasia oculoauriculofrontonasal [OMIM 601452] foram excluídos da amostra.

Os pais ou responsáveis pelos indivíduos selecionados, segundo os critérios pré-estabelecidos, foram devidamente esclarecidos sobre a pesquisa, os quais concordaram em participar da mesma e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP (Anexo 2).

4.2 PROCEDIMENTOS

4.2.1 Avaliação Genética Clínica

Os indivíduos selecionados foram avaliados pelo pesquisador, sob supervisão de profissional médico da área de Genética Clínica. A avaliação genética-clínica incluiu dados gestacionais e neonatais e história familiar, os quais foram obtidos por meio de entrevista com os pais ou responsáveis.

Para a análise dos dados antropométricos considerou-se:

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

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

- Fissura pré-forame incisivo completa (unilateral ou bilateral);
- Fissura pré-forame incisivo incompleta (unilateral ou bilateral);
- Fissura pós-forame incisivo completa;
- Fissura pós-forame incisivo incompleta;
- Fissura transforame incisivo (unilateral ou bilateral).

Para a descrição das fissuras atípicas, utilizou-se o sistema de classificação anatômico e descritivo proposto por Tessier (1976). Abaixo, segue esquema ilustrando esta classificação (Figura 10).

Figura 10 - Esquema ilustrando a classificação de Tessier.
Fonte: Cohen 1997.

Para a descrição das anomalias auriculares, utilizou-se 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 11).
- **Microtia tipo II** – apresenta algumas estruturas de uma orelha normal (Figura 11).
- **Microtia tipo III** – apresenta algumas estruturas auriculares; porém, nenhuma dessas estruturas é reconhecida como componente auricular. Esse tipo está comumente associado a atresia do canal auditivo externo (Figura 11).

- **Anotia** – consiste na ausência completa da aurícula.
- **Apêndice pré-auricular** – pequena protrusão não cartilaginosa localizada anteriormente à inserção da aurícula (Figura 12).
- **Apêndice auricular** – pequena protrusão na aurícula (Figura 12).
- **Ectopia pré-tragral** – tecido cartilaginoso, de forma variável, localizado anteriormente ao canal auditivo externo. Essa estrutura é complexa e deve ser distinguida do apêndice pré-auricular. Tragus normal não está presente (Figura 13).
- **Duplicação de tragus** – consiste na duplicação parcial ou completa do tragus. Localizado anteriormente ao tragus normal (Figura 14).

Figura 11 - Tipos de microtia. Microtia tipo I, II e III.
Fonte: Weerda (1998).

Figura 12 - Apêndice pré-auricular e apêndice auricular.
Fonte: Hurler et al (2009).

Figura 13 - Ectopia pré-tragal.
Fonte: Hurler et al (2009).

Figura 14 - Duplicação de tragus.
Fonte: Hurler et al (2009).

Após avaliação genética-clínica os indivíduos foram encaminhados para documentação fotográfica e exames subsidiários, tais como cariótipo; Raio-X de coluna cervical e de membros superiores; tomografia computadorizada de osso temporal e da ATM nos planos axial e coronal. Avaliações adicionais, incluindo avaliações cardíaca e renal e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica foram realizadas conforme necessidade.

Informações de exames subsidiários ou de avaliações de outras especialidades clínicas, previamente realizadas, foram obtidas diretamente do prontuário dos indivíduos e do arquivo radiológico.

Os dados clínicos e de exames foram registrados em protocolo de pesquisa pré-estabelecido (Anexo 3).

4.2.2 Avaliação por imagem

A avaliação por imagem incluiu raio-X pósterio-anterior de mandíbula, de ATM, de membros superiores e tomografia computadorizada de osso temporal e da ATM nos planos axial e coronal. Esses exames foram analisados por profissionais das áreas de Genética, Odontologia e Radiologia.

Em relação às anomalias de membros superiores, considerou-se a presença ou não de envolvimento do eixo radial que incluiu: polidactilia pré-axial ou duplicação de polegar, hipoplasia de polegar, agenesia de polegar, hipoplasia de rádio e agenesia de rádio (Figura 15A-C).

Figura 15 - (A) duplicação de polegar; **(B)** hipoplasia de polegar; **(C)** agenesia de polegar.

Para a descrição das anomalias de mandíbula e de ATM consideraram-se as seguintes alterações detectadas radiologicamente:

- Anomalias de côndilo mandibular;
- Anomalias de mandíbula.

Para a descrição das anomalias de mandíbula e de ATM consideraram-se as seguintes alterações detectadas por meio de estudo tomográfico:

- Hipoplasia/malformação de côndilo mandibular;
- Hipoplasia/malformação de côndilo mandibular e cavidade glenóide;
- Hipoplasia/malformação de côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular;
- Agenesia de côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular.

Para a análise das anomalias estruturais de orelha média e/ou interna, consideraram-se as alterações detectadas por meio de estudo tomográfico:

- Malformação/hipoplasia de cadeia ossicular;
- Hipoplasia de cavidade timpânica;
- Agenesia de cadeia ossicular;
- Agenesia de cavidade timpânica;
- Hipoplasia de vestíbulo;
- Malformação/hipoplasia de canais semi-circulares (CSC);
- Hipoplasia de conduto auditivo interno;
- Hipoplasia de cóclea.

4.3 FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados foram analisados por meio da utilização de estatística descritiva, a partir de tabelas e gráficos.

5

Resultados e Discussão

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fizeram parte desse estudo 56 indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos, de ambos os sexos, com idade acima de sete anos, cadastrados no Serviço de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais-USP. Desse universo, achados clínicos compatíveis com fenótipo de EOAV, variando de leve à grave, estavam presentes em 45 indivíduos (casos 1 a 45) e, fenótipo de EOAV associado à anomalia radial, em 11 casos (casos 46 a 56). Do total da amostra, 23 (41.1%) eram do gênero masculino e 33 (58.9%), do gênero feminino, caracterizando razão sexual de 2M:3F, dados esses que diferem dos descritos na literatura, onde a razão sexual é de 3M:2F (Wilson e Barr 1983, Rollnick et al 1987, Gorlin et al 2001, Salvado et al 2003, Tasse et al 2005). De forma geral, não há consenso quanto ao critério mínimo para o diagnóstico de EOAV e, assim, diferentes metodologias foram adotadas, o que justifica as diferenças encontradas. Em relação à média da idade dos genitores, na época da concepção, os valores obtidos na presente casuística foram dentro da normalidade (24.5 e 30.4 anos, respectivamente para as idades materna e paterna), quando comparados com os descritos para a população norte-americana (25,9 e 28,7 anos, respectivamente para as idades materna e paterna; Jones et al 1975).

Consanguinidade parental ($F=1/25$) foi observada apenas em um caso da presente casuística (Tabela 2, caso 1; Figura 19, caso 1). Dados de literatura mostram consanguinidade parental em apenas 3 casos (Brady et al 2002, Bergmann et al 2003, Oner et al 2004) o que sugere não estar relacionada à ocorrência da condição. Na amostra, recorrência familiar vertical estava presente em 3 casos (5.3%) (Tabela 2, casos 2, 3 e 4; Figuras 16-19). Para o caso 2 observou-se

envolvimento leve e unilateral no propósito e indivíduos levemente afetados (apêndice pré-auricular) em duas gerações; para o caso 3, acometimento craniofacial leve e bilateral no propósito e indivíduos levemente afetados (apêndice pré-auricular) em três gerações e, para o caso 4, envolvimento craniofacial leve bilateral no propósito e genitora com fenótipo similar (Figura 16), porém unilateral. Sete indivíduos, dessa família, apresentaram apêndice pré-auricular e, um outro indivíduo, anomalia auricular com apêndice pré-auricular e paralisia facial. Esses dados obtidos, compatíveis com modelo de herança autossômica dominante e variabilidade clínica inter e intrafamiliar, estão de acordo com a literatura pertinente. Considerando que na maioria dos casos de EOAV, com esse modelo de herança, o envolvimento craniofacial é bilateral e o fenótipo é leve, pode-se pensar na possibilidade desse padrão leve de alterações ser indicativo, em casos isolados, de etiologia genética decorrente de mutação nova (Tasse et al 2005, Tasse et al 2007, Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata 2009).

Na presente amostra, observou-se exposição à agente teratogênico em apenas um caso (Tabela 2, caso 17; Figura 19, caso 17). Exposição ao misoprostol (4 comprimidos por via oral) durante o primeiro mês gestacional foi referido nesse caso. Anomalias do EOAV têm sido observadas em crianças de mães expostas a vários agentes considerados teratogênicos (Gorlin et al 2001; OMIM 164210), porém, não há relatos de indivíduos expostos ao misoprostol, como no caso 17 da presente casuística, e que apresentem fenótipo de EOAV. Sabe-se, entretanto, que a contração uterina causada pelo misoprostol pode ocasionar disrupção vascular (Gonzalez et al 1993, Castilla e Orioli 1994, Orioli e Castila 2000, Vargas et al 2000, Rosa et al 2007, Dal Pizzol et al 2008) e, que essa é considerada, por alguns autores, como mecanismo patogênico do EOAV (Poswillo 1973, 1976).

Em 54 dos 56 indivíduos da amostra foi realizado estudo citogenético e, alteração citogenética estrutural (46,XY,inv (9)(p12q21.1) foi identificada em apenas um dos casos (Tabela 2, caso 16; Figura 19, caso 16). Várias alterações citogenéticas foram detectadas em indivíduos com EOAV, sendo que a maioria delas ocorreu em apenas um indivíduo. Alterações envolvendo os cromossomos 5, 18, 22 e X, por terem ocorrido em mais de um indivíduo, foram relacionadas ao fenótipo de EOAV (Passos-Bueno et al 2009). Especificamente, a alteração estrutural detectada no caso 16, da presente amostra, não foi, até então referida em 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. Pela técnica citogenética utilizada não foi possível detectar se houve perda de material ou interrupção de sequência de DNA na região do cromossomo 9 de ambos os casos, portanto, não é possível concluir se há, ou não, alguma relação entre as alterações detectadas e o fenótipo desses indivíduos.

5.1 ASPECTOS CLÍNICOS

Os dados clínicos e genéticos dos casos 1 a 56 constam na Tabela 2, os heredogramas dos casos 2, 3 e 4 estão ilustrados nas figuras 16, 17 e 18, respectivamente. A Figura 19 ilustra os aspectos clínicos dos indivíduos da presente casuística. As Figuras 20 e 21 ilustram os achados tomográficos de côndilo mandibular e de orelhas externa, média e interna, respectivamente, dos indivíduos da presente casuística.

Tabela 2 - Achados clínicos dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.

Continua

Continuação

Tabela 2 - Achados clínicos dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.

Continua

Continuação

Tabela 2 - Achados clínicos dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.

Continua

Continuação

Tabela 2 - Achados clínicos dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.

Figura 16 - Heredograma do caso 2 da presente casuística.

Figura 17 - Heredograma do caso 3 da presente casuística.

Figura 19 - Aspectos clínicos dos casos da presente casuística.

Continua

Continuação

Figura 19 - Aspectos clínicos dos casos da presente casuística.

Continua

Continuação

Figura 19 - Aspectos clínicos dos casos da presente casuística.

Continua

Continuação

Figura 19 - Aspectos clínicos dos casos da presente casuística.

Continua

Continuação

Figura 19 - Aspectos clínicos dos casos da presente casuística.

Figura 20 - Achados tomográficos ilustrando côndilo mandibular. **(A)** note côndilo mandibular e cavidade glenóide normal bilateralmente; **(B)** note côndilo mandibular e cavidade glenóide hipoplásicos à direita; **(C)** note agenesia de côndilo mandibular e de cavidade glenóide e hipoplasia de ramo mandibular à direita; **(D)** note agenesia de côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular à direita.

Figura 21 - Achados tomográficos ilustrando orelha externa, média e interna. **(A)** note agenesia de conduto auditivo externo bilateralmente; **(B)** note agenesia de conduto auditivo externo à direita; **(C)** note orelha média normal à direita; **(D)** note hipoplasia de cavidade timpânica e cadeia ossicular à direita; **(E)** note hipoplasia de cavidade timpânica e cadeia ossicular à esquerda; **(F)** note agenesia de orelha externa e orelha média à direita; **(G)** e **(H)** note cóclea com septação incompleta à direita.

5.1.1 Dados antropométricos

A Tabela 3 mostra os dados antropométricos dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística. Dos casos informativos, peso ao nascimento igual ou abaixo do percentil 3 foi observado em 16 de 46 indivíduos (34.8%) e comprimento ao nascimento menor ou igual ao percentil 3, em 10 de 40 (25%). Por ocasião do exame físico, peso igual ou abaixo do percentil 3 foi observado em 8 de 55 casos (14.5%) e comprimento igual ou abaixo do percentil 3, em 8 de 53 (15.1%). Não há, na literatura pertinente, estudos relacionados ao EOAV

que permitem comparar dados antropométricos com os encontrados na presente casuística.

Tabela 3 - Dados antropométricos dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.

5.1.2 Achados clínicos

Os dados referentes aos achados clínicos dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos, da presente casuística, encontram-se na Tabela 2. Os achados clínicos com alta frequência foram: assimetria facial e hipoplasia do ramo mandibular (100%), anomalia de orelha externa (98.2%), anomalias envolvendo o côndilo mandibular e/ou cavidade glenóide e/ou ramo mandibular (87.5%), anomalias de coluna vertebral (82.7%), apêndices pré-auriculares (60.7%), anomalia de orelha média (53.6%), fissura Tessier 7 (53.6%), fissura de lábio e/ou palato (48.2%), dermóide epibulbar (28.6%), anomalia de orelha interna (26.8%) e apêndice oro-auricular (26.8%). Exceção feita às anomalias envolvendo o côndilo mandibular e/ou cavidade glenóide e/ou ramo mandibular, fissura de lábio e/ou palato, anomalias de orelha interna e anomalias de coluna vertebral, os demais achados tiveram frequência similares aos dados de literatura (Rollnick et al 1987, Tasse et al 2005, Heike e Hing 2009).

Anomalias de órgãos internos, frequentemente observada em indivíduos com EOAV, tiveram elevada frequência na presente casuística, porém, pelo fato dos indivíduos não terem sido sistematicamente submetidos às avaliações específicas, não é possível concluir sobre a real frequência, dessas anomalias, no grupo estudado. Observaram-se anomalias cardíacas em 10 de 12 indivíduos avaliados (83.3%); anomalia de sistema nervoso central em 2 de 4 indivíduos avaliados (50%) e anomalia renal, em 1 de 5 indivíduos avaliados (20%). Dados de literatura mostram que a frequência dessas anomalias em indivíduos com EOAV varia de 4 a 33% para anomalias cardíacas, de 5 a 18% para anomalias de sistema nervoso central e de 4 a 15% para anomalias genito-urinárias (Rollnick et al 2007, Tasse et al 2005, Heike e Hing 2009). Da mesma forma, nesses estudos não houve avaliação sistemática dos indivíduos.

Ainda em relação aos achados clínicos observados nos indivíduos da presente casuística constatou-se que 19.6% tinham anomalia radial, 17.9% tinham ectopia pré-tragal e 12.1% tinham micro/anoftalmia. Sabe-se hoje que, embora em fase inicial de delineamento, a associação EOAV/anomalia radial representa uma condição distinta dentro do espectro. Na presente casuística, 11 indivíduos (19.6%) apresentavam essa associação, caracterizando, portanto, essa síndrome específica (OMIM 141400). Anomalia radial, em indivíduos com EOAV, é referida em literatura com frequência variando de 3 a 21% (Rollnick et al 1987, Heike e Hing 2009). Ectopia pré-tragal, sinal clínico observado nos indivíduos do presente estudo, não é referido em literatura. O mais provável é que represente a mesma alteração descrita como aurícula acessória (Heike e Hing 2009). Já, a frequência de microftalmia/anoftalmia, na presente casuística, foi similar à citada em literatura (13.4%) (Tasse et al 2005, Heike e Hing 2009). Sinais clínicos incomuns no EOAV

foram, ainda, observados em indivíduos da presente amostra. Anomalia de língua, presente no indivíduo 42 (Figura 19), é raramente referida em literatura (Miyamoto et al 1976, Preis et al 1996, Chen et al 2009). Estudo retrospectivo e prospectivo de indivíduos com microsomia craniofacial e anomalias de língua, realizado por Chen et al (2009), mostraram esta anomalia em 4.8% e 43.6% dos casos, respectivamente. Os autores comentaram que a discrepância entre os grupos é decorrente da não avaliação da língua e, sugeriram avaliação intra-oral sistemática nos indivíduos com microsomia craniofacial. Incisivo central único, outro achado incomum no EOAV, foi observado nos casos 45 e 46 (Figura 19), da presente casuística, e, apenas um caso descrito em literatura cursa com esse achado (Garcia de Paula e Silva et al 2007). O mais provável é que represente achado ocasional. Craniossinostose estava presente no caso 55 (Figura 19), da presente casuística e, esse achado foi referido em cinco indivíduos com EOAV, descritos em literatura (Binaghi et al 2000, Ghi et al 2008).

5.1.3 Lateralidade

Dados sobre a lateralidade das anomalias craniofaciais dos indivíduos da amostra (n=56) encontram-se na Tabela 4. Tanto o envolvimento craniofacial bilateral quanto o unilateral foi observado em 50% do total de indivíduos e, para os casos unilaterais, o lado direito foi o mais frequentemente acometido (67.8%). Diversos estudos sobre EOAV abordam o aspecto lateralidade e, a maioria menciona que o envolvimento craniofacial unilateral é o mais frequente, e o lado direito está acometido na maior parte dos casos unilaterais (Rollnick e Kaye 1983,

Rollnick et al 1987, Cohen et al 1989, Carvalho et al 1999, Gorlin et al 2001, Fan et al 2005, Tasse et al 2005, Tasse et al 2007).

Tabela 4 - Acometimento craniofacial quanto à lateralidade dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística quanto à lateralidade.

Acometimento craniofacial (n=56)				
			f	%
Lateralidade	Unilateral (n=28)	Direito	19/28	67.8%
		Esquerdo	9/28	32%
	Bilateral (n=28)	-	28/56	50.0%

f: frequência; P: porcentagem

5.1.4 Fissura orofacial

A Tabela 5 ilustra os diferentes tipos de fissura orofacial dos indivíduos da presente casuística (n=56). Considerando as fissuras orofaciais e a fissura Tessier 7, observou-se que a fissura Tessier 7 foi a mais freqüente com 53.67% dos casos sendo que, em 76.7%% desses casos o acometimento foi unilateral. Esse dados são concordantes com a literatura que mostram frequência da fissura Tessier 7 variando de 15.5% à 62% (Grabb 1965, Feingold e Baum 1978, Vento et al 1991, Fan et al 2005, Tasse et al 2005, Heike e Hing 2009) em indivíduos com EOAV. Fissura labiopalatina foi observada em 48.2% dos indivíduos da presente casuística. Dessas, a fissura transforame incisivo foi a mais comum, observada em 66.6% (18 de 27 indivíduos) e o lado direito foi acometido em 61.1% (11 de 18 indivíduos). Dados de literatura mostram frequência de 10.1% a 22.6% para a ocorrência de fissura em EOAV (Fan et al 2005, Tasse et al 2005, Heike e Hing 2009). A alta

frequência desse achado, no presente estudo, é decorrente das características do Hospital onde a amostra foi selecionada.

Tabela 5 - Tipos de fissura orofacial nos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=56).

5.1.5 Anomalias auriculares

Malformações envolvendo orelha externa foram observadas em 98.2% (55 de 56 indivíduos) dos casos da presente. Envolvimento auricular unilateral estava presente em 28 dos 56 indivíduos (50%), sendo que a orelha externa direita foi acometida em 67.8% desses (19 dos 28 indivíduos com envolvimento unilateral). Considerando o total de orelhas (n=112), 84 (75%) apresentaram alterações de aurícula e 28 (25%), eram normais. Das 84 orelhas com alterações, observou-se: microtia tipo II em 61.9%; microtia tipo III em 23.9% e anotia, em 7.1% (Tabela 6). Trabalhos de Figueroa e Pruzansky (1982) mostraram achados similares aos do presente estudo e, estudos de Rollnick et al (1983), mostraram a microtia tipo I como o segundo tipo mais frequente.

Tabela 6 - Tipos de anomalias auriculares nos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=84).

Microtia tipo I				Microtia tipo II				Microtia tipo III				Anotia			
Direita		Esquerda		Direita		Esquerda		Direita		Esquerda		Direita		Esquerda	
f	P	f	P	f	P	f	P	f	P	f	P	f	P	f	P
3/84	3.6%	3/84	3.6%	25/84	29.8%	27/84	32.1%	13/84	15.5%	7/84	8.3%	4/84	4.8%	2/84	2.4%
6/84 (7.1%)				52/84 (61.9%)				20/84 (23.8%)				6/84 (7.1%)			

5.2 AVALIAÇÃO POR IMAGEM

Estruturas de orelha média e interna e estruturas do côndilo, da cavidade glenóide e do ramo mandibular foram avaliadas por meio de tomografia computadorizada de osso temporal e de mandíbula em todos os indivíduos da presente casuística (n=56). Em 25 indivíduos, a mandíbula e/ou o côndilo mandibular foram também avaliados por meio de raio-X pósterio-anterior de mandíbula e/ou de ATM.

5.2.1 Avaliação da orelha média e/ou interna

A Tabela 7 mostra as anomalias estruturais de orelha média e/ou interna detectadas nos casos da presente casuística e, a Tabela 8, a lateralidade do acometimento. Alterações foram observadas em 78.6% (44 de 56 indivíduos) dos casos. O acometimento unilateral ocorreu em 70.4% dos 44 indivíduos e, o lado direito estava envolvido em 64.5% destes casos.

Considerando o total de orelhas (n=112), malformações de orelha média e/ou interna estavam presentes em 45.5% delas (51 de 112 orelhas). Anomalia de

orelha média estava presente em 96.1% (49 de 51 orelhas) das orelhas e anomalia de orelha interna em 35.3% (18 de 51 orelhas) das orelhas. Em 31.4% (16 de 51 orelhas), orelhas média e interna estavam envolvidas. A alta frequência de envolvimento estrutural de orelha média nos indivíduos da presente casuística é fortemente sugestiva de que essas anomalias façam parte do fenótipo do EOAV. Das anomalias de orelha média, a malformação/hipoplasia de cadeia ossicular foi a mais frequente, sendo observada em 58.8% (30 de 51 orelhas), seguida pela hipoplasia de cavidade timpânica (29.4%), agenesia de cadeia ossicular (27.4%) e agenesia de cavidade timpânica (2%). Das anomalias de orelha interna, a hipoplasia de vestíbulo e a hipoplasia/malformação de canais semi-circulares foram as mais frequentes, sendo observadas em 15.7%. Outras alterações detectadas foram: hipoplasia de cóclea (5.9%) e hipoplasia de conduto auditivo interno (5.9%).

Estudos voltados para a avaliação da orelha média e interna, em indivíduos com EOAV, são escassos e em sua maioria refere-se a relatos de casos. Apenas dois estudos mais abrangentes investigaram radiologicamente anomalias estruturais de orelha média e/ou interna (Wan et al 2003, Bisdas et al 2005). Esses autores encontraram, respectivamente, 73.6% e 53.6% de anomalia estrutural de orelha média e, 8% e 21.4% de anomalia estrutural de orelha interna. Observa-se discrepância entre os achados de literatura e os resultados do presente estudo, no que se refere às alterações de orelha média e/ou interna. Das anomalias detectadas no presente estudo, algumas, como agenesia de cadeia ossicular, malformação/hipoplasia de canais semi-circulares, hipoplasia de cóclea e hipoplasia de conduto auditivo interno, foram mais frequentes que as citadas em literatura. Outras, como hipoplasia de cavidade timpânica, foram menos frequentes (Lemmerling et al 2000, Miura et al 2001, Wan et al 2003, Bisdas et al 2005) (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência das anomalias estruturais de orelha média e de orelha interna nos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=51) comparados aos dados de literatura.

Tabela 8 - Lateralidade do acometimento de orelha média e interna dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=51).

	Unilateral				Bilateral	
	Direita		Esquerda			
	f	P	f	P	f	P
OM	22/51	43.1%	13/51	25.5%	14/51	27.4%
OI	9/51	17.6%	3/51	5.8%	6/51	11.8%

OM: orelha média; OI: orelha interna; f: frequência; P: porcentagem

5.2.2 Avaliação do côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular

5.2.2.1 Alterações detectadas ao estudo tomográfico

A Tabela 9 mostra as anomalias de côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular detectadas nos casos da presente casuística e, a Tabela 10, a

lateralidade do acometimento. Alterações foram observadas em 87.5% (49 de 56 indivíduos) dos casos. Envolvimento bilateral dessas estruturas foi observado em 18.4% desses casos (9 de 49 indivíduos) e envolvimento unilateral, em 81.6% (40 de 49 casos). O lado direito foi acometido em 70% (28 de 40 casos) dos casos unilaterais.

Considerando o total de côndilo e ramo mandibular (n=112), 58 (51.8%) apresentaram alterações dessas estruturas e 54 (48.2%), eram normais. Observou-se hipoplasia de côndilo e cavidade glenóide em 72.4% (42 de 58 côndilos); hipoplasia de côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular em 12.1% (7 de 58 côndilos); hipoplasia de côndilo mandibular em 6.9% (4 de 58); agenesia de côndilo mandibular e cavidade glenóide em 5.2% (3 de 58) e agenesia de côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular em 3.4% (2 de 58).

Estudos detalhados e sistemáticos sobre o envolvimento da mandíbula, do côndilo e/ou da ATM, em indivíduos com EOAV, são escassos em literatura. Alguns trabalhos, como o de Binaghi et al (2000), avaliaram tomograficamente indivíduos com anomalias craniofaciais diversas com a finalidade de se verificar a importância desse exame em indivíduos cujas alterações haviam sido previamente observadas radiologicamente. Dos 28 indivíduos avaliados, quatro tinham achados clínicos compatíveis com a SG e, agenesia de ramo mandibular foi detectada em um desses casos. Agenesia de ramo mandibular e, também, agenesia de côndilo mandibular e de cavidade glenóide foram observadas em apenas dois indivíduos (casos 49 e 52) da presente casuística. Clinicamente ambos eram compatíveis com EOAV e anomalia radial (OMIM 141400). Já, estudos de Figueroa e Pruzanski (1982), tiveram como foco indivíduos com MHF, submetidos à avaliação radiológica da mandíbula, a fim de verificar o grau de acometimento desta e da orelha externa,

porém, não detalharam o envolvimento do côndilo. Segundo a classificação utilizada pelos autores, no grau II, o côndilo estaria envolvido. Dos 100 indivíduos avaliados, 19% apresentaram alterações compatíveis com o grau II e, portanto, alguma alteração do côndilo. Santos et al (2003), estudaram tomograficamente indivíduos com EOAV, porém, com a finalidade de correlacionar os achados clínicos com os embriológicos e, embora, tenham afirmado que a assimetria e sua gravidade sejam resultantes da hipoplasia do ramo e do côndilo mandibular, não tiveram como objetivo detalhar o grau de acometimento dessas estruturas. Recentemente, Vinay et al (2009) descreveram um caso de SG e observaram hipoplasia de côndilo mandibular, ramo e corpo da mandíbula à avaliação ortopantomográfica.

Anomalias atípicas e raras, envolvendo o côndilo mandibular e a mandíbula, detectadas tomograficamente, incluíram: côndilo mandibular bífido em um indivíduo com MHF (Shriki et al 2005) e defeito de continuidade no corpo da mandíbula (GAP ósseo entre o ramo inferior e a parte distal do corpo) em um indivíduo com EOAV e fístulas de lábio inferior (Caccamese et al 2006). Exceção feita à essas anomalias atípicas, as demais descritas em indivíduos dentro do EOAV, foram observadas na presente amostra. A gravidade variou de leve (hipoplasia de côndilo mandibular) à grave (agenesia de côndilo, de cavidade glenóide e de ramo mandibular).

Tabela 9 - Anomalias de côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=58).

	Unilateral				Bilateral		Total	
	Direito		Esquerdo					
	f	P	f	P	f	P	f	P
Hipoplasia/malformação CM+CG	21/58	36.2%	7/58	12.1%	14/58	24.1%	42/58	72.4%
Hipoplasia/malformação CM+CG+RM	3/58	5.2%	2/58	3.4%	2/58	3.4%	7/58	12.1%
Hipoplasia/malformação CM	-	-	2/58	3.4%	2/58	3.4%	4/58	6.9%
Agenesia CM+CG	2/58	3.4%	1/58	1.7%	-	-	3/58	5.2%
Agenesia CM+CG+RM	2/58	3.4%	-	-	-	-	2/58	3.4%
Total	40/58 (69%)				18/58 (31%)		58/58 (100%)	

CM: côndilo mandibular; CG: cavidade glenóide; RM: ramo mandibular; f: frequência; P: porcentagem

Tabela 10 - Lateralidade do acometimento de côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=49).

	Unilateral				Bilateral	
	Direita		Esquerda			
	f	P	f	P	f	P
CM e/ou CG e/ou RM	28/49	57.1%	12/49	24.5%	9/49	18.4%

CM: côndilo mandibular; CG: cavidade glenóide; RM: ramo mandibular; f: frequência; P: porcentagem

5.2.2.2 Alterações detectadas à avaliação radiológica

Em 25 indivíduos da presente casuística foram realizados raios-X pósterio-anterior de mandíbula (18 casos) e/ou de ATM (15 casos). A frequência das alterações detectadas levou em consideração o número de lados avaliados (n=36 e n=30, respectivamente) (Tabela 11).

Dos 18 casos submetidos à avaliação da mandíbula, 88.9% (15 de 18 casos) mostraram alteração. Desses, 71.4% (10 de 15 indivíduos) tiveram

envolvimento unilateral e 33.3% (5 de 15 indivíduos) tiveram acometimento bilateral. Considerando o número total de lados, 44.4% (16 de 36 lados) apresentaram anomalias envolvendo côndilo mandibular e/ou mandíbula. Displasia mandibular foi a mais frequente e observada em 30.5% dos 36 lados. Não foi possível visualizar o côndilo em 9 dos 36 lados.

A avaliação dos raios-X de ATM foi realizada em 15 casos. Desses, 20% (3 de 15 casos) apresentaram alterações de côndilo mandibular unilateral. Considerando o número total de lados (n=30), o exame foi normal em 14 lados e, não conclusivo, em outros 13.

Analisando os resultados obtidos por meio do RX pósterio-anterior da mandíbula, observa-se que não foi informativo para o côndilo da mandíbula (Tabela 11). Os resultados da avaliação radiológica de ATM mostraram alta frequência (33.3%) de exames não conclusivos no que diz respeito ao côndilo mandibular. Embora tenha mostrado 36.1% de côndilos normais, em apenas 2 casos detectou alteração. Uma vez que, em alguns dos casos não conclusivos, há alterações de côndilo detectadas tomograficamente, pode-se dizer que a malformação craniofacial dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos interfere na avaliação desse exame.

Tabela 11 - Achados radiológicos de anomalias de côndilo mandibular e/ou mandíbula em 25 indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.

5.2.2.3 Achados tomográficos versus achados de avaliação radiológica

A Tabela 12 mostra os achados tomográficos *versus* achados de avaliação radiológica de 25 indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística. Com relação ao número de lados (n=36) avaliados por meio de RX pósterio-anterior da mandíbula, observou-se que de 13 lados com avaliação radiológica normal (casos 6, 13, 17, 29, 35, 37, 49, 51, 54 e 55), três lados tiveram alterações detectadas à tomografia (casos 17, 51, 55) e que, de 16 lados com alterações à avaliação radiológica (casos 5, 6, 16, 18, 19, 31, 33, 35, 37, 45, 49, 51, 53 e 54), cinco lados tiveram tomografia normal (casos 5, 16, 18, 53 e 54).

Com relação ao número de lados (n=30) avaliados por meio de RX de ATM, observou-se que de 14 com avaliação radiológica normal (casos 13, 14, 17, 25, 29, 31, 37, 39, 49, 55, 56), quatro tiveram alterações detectadas tomograficamente

(casos 17, 31, 33 e 55) e, que de 10 lados com exame radiológico não conclusivo em relação ao côndilo mandibular (casos 11, 14, 29, 39, 40, 48 e 49), seis apresentaram alterações (casos 11, 14, 39, 40, 48, 49) e quatro foram normais tomograficamente (casos 11, 29, 40, 48). Concordância entre os achados radiológicos e tomográficos foi observada em três lados (casos 25, 37 e 56). O exame tomográfico definiu, ainda, a presença ou não de alterações das estruturas envolvendo o côndilo mandibular, nos lados onde a avaliação radiológica não foi conclusiva.

Cabe comentar que como o presente trabalho teve o côndilo mandibular como foco principal, nem sempre o exame tomográfico mostrou detalhamento da mandíbula. Em alguns casos o raio-X pósterio-anterior de mandíbula detectou alterações não investigadas na tomografia. Nos casos 5, 16 e 18 a avaliação radiológica mostrou displasia de mandíbula e, a tomografia foi normal; no caso 31 a avaliação radiológica mostrou displasia de côndilo e mandíbula e, a tomografia detectou hipoplasia de côndilo e de cavidade glenóide; no caso 6 a avaliação radiológica mostrou agenesia de côndilo mandibular e de cavidade glenóide e, a tomografia detectou hipoplasia de côndilo mandibular, cavidade glenóide e ramo mandibular. É possível que essas diferenças de achados nas diferentes avaliações tenham como uma das causas a malformação craniofacial nesses indivíduos, o que leva à sobreposição de imagens e consequente dificuldade na interpretação dos raios-X.

Dessa forma e diante dos resultados, a tomografia se mostrou mais eficiente do que os raios-X pósterio-anterior de mandíbula e raios-X de ATM na avaliação do côndilo mandibular e da cavidade glenóide.

Tabela 12 - Achados tomográficos *versus* achados de avaliação radiológica de indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=25).

continua

Continuação

Tabela 12 - Achados tomográficos *versus* achados de avaliação radiológica de indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística (n=25).

5.3 CORRELAÇÕES

As correlações feitas envolveram estruturas de orelha média e de interna com a orelha externa e com o côndilo mandibular e, ainda, as estruturas do côndilo mandibular com a orelha externa. Considerou-se: acometimento da porção média em 49 orelhas do total com acometimento da porção média e/ou interna (n=51) e, acometimento da porção interna em 18 orelhas desse total (ver Tabela 7).

5.3.1 Correlação entre as anomalias estruturais de orelha média e de interna com os diferentes tipos de anomalias de orelha externa

Em relação à presença de anomalia estrutural de orelha média (presente em 49 de 51 orelhas) *versus* tipo de anomalia de orelha externa observou-se anomalia auricular em 47 das 49 orelhas com anomalia de orelha média (microtia tipo I em 2; microtia tipo II em 19; microtia tipo III em 20 e anotia em 6). Em relação à presença de acometimento de orelha interna (presente em 18 de 51 orelhas) *versus* tipo de anomalia de orelha externa, observou-se anomalia auricular em 16 das 18 orelhas (microtia tipo II em 6; microtia tipo III em 6 e anotia em 4). Das 61 orelhas com orelhas média e interna normais, microtia tipo II e microtia tipo I foram observadas, respectivamente, em 32 e 4 das 61 orelhas e, orelha externa normal foi observada em 25 das 61 orelhas (Tabela 13). Esses achados mostram que não há correlação entre a ocorrência da anomalia de orelha externa com a de orelha média e/ou interna e, ainda, que a gravidade da anomalia de orelha externa não prediz a ocorrência de anomalia estrutural de orelha média e/ou interna. Estudos de Vendramini et al (2007), com 14 indivíduos com EOAV e anomalia radial, também

mostraram que não há relação preditiva entre a ocorrência/gravidade de anomalias de orelha externa com a ocorrência de anomalias de orelha média e/ou interna.

Tabela 13 - Correlação entre as anomalias estruturais de orelha média e/ou interna com os diferentes tipos de anomalias auriculares dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.

5.3.2 Correlação entre as anomalias envolvendo côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular com os diferentes tipos de anomalias auriculares

Em relação às anomalias de côndilo mandibular (presente em 58 de 112 côndilos) *versus* tipo de anomalia de orelha externa observou-se anomalia auricular em 53 dos 58 côndilos (microtia tipo I em 1; microtia tipo II em 32; microtia tipo III em 16 e anotia em 5). Orelha externa normal foi observada em 4 dos 58 côndilos com anomalias. Dos 54 côndilos normais, microtia tipo I foi observada em 5; microtia tipo II em 20; microtia tipo III em 4 e anotia em 1. Orelha externa normal foi observada em 24 dos 54 côndilos normais (Tabela 14). Esses resultados mostram relação preditiva para ocorrência de acometimento de côndilo mandibular e de anomalias auriculares. Em relação à gravidade das anomalias é possível que haja uma relação preditiva entre a gravidade do acometimento envolvendo côndilo e/ou mandíbula e a gravidade das anomalias de orelha externa. Embora acometimento leve de côndilo mandibular e/ou de mandíbula (hipoplasias) tenha ocorrido em associação com todos os tipos de anomalias auriculares, o acometimento grave do côndilo

mandibular e/ou de mandíbula (agenesias) ocorreu sempre em associação com anomalia auricular mais grave (microtia tipo II e III e anotia) (Tabela 14).

Tabela 14 - Correlação entre as anomalias envolvendo côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular com os diferentes tipos de anomalias auriculares dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.

5.3.3 Correlação entre as anomalias envolvendo côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular com anomalias estruturais de orelha média e/ou interna

Em relação às anomalias envolvendo côndilo mandibular e/ou mandíbula (presente em 58 de 112 côndilos) *versus* tipo de anomalia de orelha média ou de interna observou-se anomalias de orelha média ou de interna em 54 dos 58 côndilos (acometimento de orelha média em 40 e de orelha interna em 14). Orelha média normal foi observada em 9 dos 58 côndilos mandibulares e/ou mandíbulas com anomalias e, orelha interna normal foi observada em 4 dos 58 côndilos mandibulares e/ou mandíbulas com anomalias. Dos 54 côndilos normais, acometimento de orelha média foi observado em 9 orelhas e acometimento de orelha interna, em 4. Ainda, 44 dos 54 côndilos normais, cursaram com orelha média e orelha interna normais (Tabela 15). Esses resultados mostraram relação preditiva para ocorrência de acometimento de côndilo mandibular e/ou mandíbula com anomalias estruturais de orelha média e interna.

Tabela 15 - Correlação entre as anomalias envolvendo côndilo, cavidade glenóide e ramo mandibular com anomalias estruturais de orelha média e/ou interna dos indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos da presente casuística.

	OM		OI		Sem anomalias OM/OI	
	f	P	f	P	f	P
Hipoplasia CM	2/58	3.4%	1/58	1.7%	2/58	3.4%
Hipoplasia CM+CG	27/58	46.5%	8/58	13.8%	14/58	24,0%
Hipoplasia CM+CG+RM	6/58	10.3%	3/58	5.2%	1/58	1.7%
Agenesia CM+CG	3/58	5.2%	1/58	1.7%	-	-
Agenesia CM+CG+RM	2/58	3.4%	1/58	1.7%	-	-
Côndilo sem anomalias (n=54)	9/54	16.7%	4/54	7.4%	44/54	81.5%

CM: côndilo mandibular; CG: cavidade glenóide; RM: ramo mandibular; f: frequência; P: porcentagem

6

Considerações finais e Conclusões

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

No presente estudo avaliou-se uma amostra de 56 indivíduos com sinais clínicos compatíveis com EOAV. Grande variabilidade clínica, tanto para os achados craniofaciais decorrentes ou não de anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos quanto para achados extracranianos, foi observada. Essa heterogeneidade clínica é característica dessa condição e, por vezes, a presença de outras anomalias em associação ao fenótipo facial de EOAV pode ser um indicativo de um quadro distinto. Atualmente, a associação de fenótipo facial de EOAV com anomalia radial (OMIM 141400), embora em fase inicial de delineamento, é considerada uma síndrome distinta do EOAV. Alguns autores têm descrito casos de fenótipo facial de EOAV associado a anomalias diversas e comentado sobre a possibilidade de representar condições distintas dentro do EOAV (Brady et al 2002, Oner et al 2004, Beck et al 2005, Derbent et al 2005, Richieri-Costa e Ribeiro 2005). É possível que frente a novos conhecimentos, tanto na área clínica quanto na de biologia molecular, quadros, até então considerados como EOAV, representem uma síndrome distinta dentro do espectro OAV. O processo de delineamento sindrômico tem permitido não somente o estabelecimento de novos quadros como, também, de ampliação do fenótipo de quadros conhecidos. No presente estudo, a avaliação sistemática das estruturas envolvendo côndilo mandibular e mandíbula, orelha média e interna contribuiu com o conhecimento do quadro fenotípico do EOAV, e, conseqüentemente poderá contribuir com o estabelecimento da conduta terapêutica.

Etiologicamente, o EOAV é também heterogêneo. Fatores genéticos e ambientais têm sido relacionados ao fenótipo dessa condição. Até hoje, não se sabe se há relação da gravidade clínica com o fator etiológico. Possível relação entre

modelo de herança autossômica dominante e a ocorrência de acometimento craniofacial leve e bilateral, sem outras anomalias associadas, em indivíduos com EOAV foi sugerido por Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata (2009). No presente estudo, as três famílias com essas características (casos 2, 3 e 4) já haviam sido descritas (Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata, 2009). Não há, também, dados relacionando teratógenos e gravidade fenotípica. Um dado adicional do presente estudo foi a ocorrência de EOAV com anomalia radial (caso 17) e exposição ao misoprostol. Esse teratógeno não havia sido, até então, relacionado aos achados de EOAV, mesmo sem a presença de outras anomalias. Considerando que o misoprostol leva à disrupção vascular e que esta é a hipótese mais aceita em relação ao mecanismo patogênico do EOAV, não se pode descartar a possibilidade desse agente teratogênico estar relacionado ao fenótipo. Cabe lembrar, para o presente caso (17) que anomalia radial também pode ser decorrente de disrupção vascular. Do ponto de vista da biologia molecular, embora algumas regiões candidatas tenham sido sugeridas, não há até o momento, gene seguramente relacionado ao EOAV. Por outro lado, pela similaridade clínica entre o EOAV com anomalia radial e a STB, se faz necessário a análise do gene *SALL1* nos indivíduos com EOAV associado à anomalia radial. Considerando, ainda, o fato do gene *GLI2* ter sido relacionado a anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos e anoftalmia (Rahimov et al 2006), a investigação desse gene em indivíduos com EOAV e anoftalmia poderia auxiliar na compreensão da etiologia do EOAV.

Assim, os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir que:

- Anomalias envolvendo côndilo mandibular e/ou mandíbula e anomalias estruturais de orelha média tiveram alta frequência na amostra (87.5% e

96.1%, respectivamente) e devem ser consideradas como parte do espectro fenotípico do OAV;

- Que das anomalias craniofaciais decorrentes de outros primórdios que não os 1º e 2º arcos faríngeos as alterações estruturais de orelha interna foram as mais frequentes (35.3%);
- As anomalias envolvendo côndilo mandibular e/ou mandíbula apresentam gravidade variável indo de hipoplasia de côndilo mandibular a agenesia de ramo mandibular;
- Tanto as anomalias envolvendo as estruturas de orelha média quanto da interna são variáveis; podem envolver apenas a orelha média ou apenas a interna; múltiplas anomalias estruturais podem estar presentes em um mesmo indivíduo;
- Há relação preditiva entre a ocorrência e a gravidade das anomalias de côndilo mandibular e/ou mandíbula com o acometimento da orelha externa;
- Há relação preditiva para a ocorrência de acometimento do côndilo mandibular com a ocorrência de anomalias estruturais de orelha média e de interna;
- Não há correlação entre a ocorrência de anomalia de orelha externa com a ocorrência de anomalia estrutural de orelha média e de interna;
- A gravidade das alterações da orelha externa não prediz a ocorrência de anomalia estrutural de orelha média e interna;
- A tomografia computadorizada da ATM mostrou-se de eleição, quando comparada ao RX de ATM e pósterio-anterior de mandíbula, na avaliação das estruturas do côndilo mandibular nos indivíduos com EOAV;

- Que frente aos resultados obtidos, a investigação das estruturas do côndilo mandibular e orelha média/interna deve fazer parte do protocolo de avaliação.

7 REFERÊNCIAS

Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vicent C, et al. Clustering of mutation responsible for branchio-oto-renal (BOR) syndrome in the eyes absent homologous region (eyaHR) of EYA1. *Hum Mol Genet.* 1997; 6(13):2247-55.

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

Ala-Mello S, Siggberg L, Knuutila S, von Koskull H, Taskinen M, Peippo M. Further evidence to a relationship between the 5p15 chromosome region and the oculoauriculovertebral anomaly. *Am J Med Genet.* 2008; 146A(19):2490-4.

Albrecht B, Liebers M, Kohlhasse J. Atypical phenotype and intrafamilial variability associated with a novel SALL1 mutation. *Am J Med Genet.* 2004; 125A(1):102-4.

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

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

Amalnath SD, Subrahmanyam DKS, Dutta TK, Shenoy P. Familial oculoauriculovertebral sequence with lymphoma in one sibling. *Am J Med Genet.* 2007; 146A (23):3082-5.

Andrews TM e Shott SR. Laryngeal manifestations of Goldenhar syndrome. *Am J Otolaryngol.* 1992; 13(5):312-5.

Aouchiche M, Boyer R, Nouar A. Caryotype results in Goldenhar's syndrome. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol.* 1972; 85(0):57-69.

Avery JK. Fundamentos de Histologia e Embriologia Bucal. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 143-51.

Ayuso-Velasco R, Torres Aguirre A, Enríquez Zarabozo E, Galán Gómez E, Blesa Sánchez E. Esophageal atresia in the Goldenhar syndrome. *Cir Pediatr.* 2010; 23(1):65-7.

Bamforth JS, Machin GA. Severe hemifacial microsomia microsomia and absent right pharyngeal arch artery derivatives in a 19-week-old fetus. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1996; 30(1):227-45.

- Bartholinus T (1964) in 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.
- 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.
- 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.
- Bersu ET, Ramirez-Castro JL. Anatomic analysis of the developmental effects of aneuploidy in man – the 18 trisomy syndrome: Anomalies of the head and neck. *Am J Med Genet.* 1977; 1(2):173-93.
- Binaghi S, Gudinchet F, Rilliet B. Three-dimensional spiral CT of craniofacial malformation in children. *Pediatr Radiol.* 2000; 30(12):856-60.
- Bisdas S, Lenarz M, Lenarz T, Becker H. Inner ear abnormalities in patients with Goldenhar syndrome. *Otol Neurotol.* 2005; 26(3):398-404.
- Berraquero R, Palacios J, Gamalho C, de La Rosa P, Rodriguez JI. Prenatal growth of the human mandibular condylar cartilage. *Am J Orthop.* 1995; 108 (2):194-200.
- Blanck C, Kohlhase J, Engels S, Burfeind P, Engel W, Bottani A et al. Three novel SALL1 mutation extend the mutational spectrum in Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet.* 2000; 37(4):303-7.
- 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.
- Buchbinder D, Kaplan AS. Biology. In: Kaneyama K, Segami N, Hatta T. Congenital deformities and developmental abnormalities of the mandibular condyle in the temporomandibular joint. *Congenit Anom (Kyoto).* 2008; 118-25.

- Burck U. Genetic aspects of hemifacial microsomia. *Hum Genet.* 1983; 64(3):291-6.
- Burglen L, Soupre V, Diner PA, Gonzalès M, Vazquez MP. Oto-mandibular dysplasias: genetics and nomenclature of syndromes. *Ann Chir Plast Esthet.* 2001; 46(5):400-9.
- Caccamese JF, Costello BJ, Money MP. Novel deformity of the mandible in oculo-auriculo-vertebral spectrum: case report and literatura review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64(8):1278-83.
- Caldas N, Caldas SN, Sih T. *Otologia e audiologia em pediatria.* Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
- Callier P, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Marle N, Mosca AL, D'Athis P, Guy J, Masurel-Paulet A, Joly L, Guiraud S, Teyssier JR, Huet F, Mugneret F. Array-CGH in a series of 30 patients with mental retardation, dysmorphic features, and congenital malformations detected an interstitial 1p22.2-p31.1 deletion in a patient with features overlapping the Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008; 146(16):2109-15.
- Carranza ML, Carda C, Simbrón A, Quevedo MC, Celaya G, de Ferraris ME. Morphology of the lateral pterygoid muscle associated to the mandibular condyle in the human prenatal stage. *Acta Odontol Latinoam.* 2006;19(1):29-36.
- 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.
- Charrier JB, Creuzet S. Embryology of the face and oto-mandibular dysplasia. *Orthod Fr.* 2007; 78(1):7-24.
- Chen LT, Chang ML. Oculoauriculovertebral spectrum in an infant of diabetic mother. *Acta Paediatr Taiwan.* 2004;45(6):346-9.
- Chen EH, Reid RR, Chike-Obi C, Minugh-Purvis N, Whitaker LA, Puchala J, Barlett SP. Tongue dysmorphology in craniofacial microsomia. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124(2):583-9.
- 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.

Clarren SK, Salk DJ. Chromosome studies in hemifacial microsomia with radial ray defect. *Am J Med Genet.* 1983; 15(1):169-70.

Cleall JF 1980. Posnatal craniofacial growth and development. In: Kaneyama K, Segami N, Hatta T. Congenital deformities and developmental abnormalities of the mandibular condyle in the temporomandibular joint. *Congenit Anom (Kyoto).* 2008; 118-25.

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 updated critique. *Cleft Palate J.* 1989; 26(4):276-86.

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

Connor JM, Fernandez C. Genetic aspects of hemifacial microsomia. *Hum Genet.* 1984; 68(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: Editora Guanabara Koogan; 2002.

Curran JP, Al-Salihi FL, Allderdice PW. Partial deletion of the long arm of chromosome E-18. *Pediatrics.* 1970; 46(5):721-9.

D'Antonio LL, Rice RD Jr, Fink SC. Evaluation of pharyngeal and laryngeal structure and function in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998; 35(4):333-41.

Dal Pizzol T da S, Sanseverino MT, Mengue SS. Exposure to misoprostol and hormones during pregnancy and risk of congenital anomalies. *Cad Saude Publica.* 2008; 24(6):1447-53.

Das A, Ray B, Das D, Das S. A case of Goldenhar-Gorlin syndrome with unusual association of hypoplastic thumb. *Indian J Ophthalmol.* 2008; 56(2):150-2.

Derbent M, Tokel K, Saygili A, Akkuzu B, Oto S, Coşkun M, Balci S. Middle and inner ear anomalies in a patient with CHARGE association. *Genet Couns.* 2003;14(3):367-8.

- Derbent M, Orun UA, Varan B, Mercan S, Yilmaz Z, Sahin FI, Tokel K. A new syndrome within the oculo-auriculo-vertebral spectrum: microtia, atresia of the external auditory canal vertebral anomaly, and complex cardiac defects. *Clin Dysmorphol*. 2005; 14(1):27-30.
- Descartes M. Oculoauriculovertebral spectrum with 5p15.33-pter deletion. *Clin Dysmorphol*. 2006;15(3):153-4.
- Digilio MC, McDonald-McGinn DM, Heike C, Caratina C, Dallapiccola B, Marino B, Zackai EH. Three patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and microdeletion 22q11.2. *Am J Med Genet A*. 2009; 149(12):2860-4.
- Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. *Hum Mol Genet*. 1996; 5 Spec no:1391-6.
- Downing GJ, Kilbride H. Na interesting case presentation: pulmonary malformations associates with oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar anomalad). *J Perinatol*. 1991; 11(2):190-2.
- Dreyer SD, Zhou L, Machado MA, Horton WA, Zabel B, Winterpacht A, Lee B. Cloning, characterization, and chromosomal assignment of the human ortholog of murine Zfp-37, a candidate gene for Nager syndrome. *Mamm Genome*. 1998; 9(6):458-62.
- Dyggve HV, Mikkelsen M. Partial deletion of the short arms of a chromosome of the 4-5 group (Denver). *Arch Dis Child*. 1965; 40:82-5.
- Ebbesen F, Petersen W. Goldenhar's syndrome: discordance in monozygotic twins and unusual anomalies. *Acta Paediatr Scand*. 1982; 71(4):685-7.
- Edwards SJ, Gladwin AJ, Dixon MJ. The mutational spectrum in Treacher Collins syndrome reveals a predominance of mutations that create a premature-termination codon. *Am J Hum Genet*. 1997; 60(3):515-24.
- Enlow DH, Hans M. *Noções básicas sobre crescimento facial*. 1ª Ed. São Paulo: Editora Editora; 1998.
- Erlich MS, Cunningham ML, Hudgins L. Transmission of the dysgnathia complex from mother to daughter. *Am J Med Genet*. 2000; 95(3):269-74.
- Ermis B, Oztas N, Yildirim M, Hosnuter M, Yavuz T. Pulmonary hypoplasia in a newborn with Goldenhar syndrome. *J Pediatr*. 2010; 156(1):161
- Ewart-Toland A, Yankowitz J, Winder A, Imagire R, Cox VA, Aylsworth A, Golabi M. Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers. *Am J Med Genet*. 2000; 90(4):303-9.

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

Farra C, Yunis K, Mikati M, Yazbeck N, Majdalani M, Awwad J. Goldenhar syndrome associated with prenatal maternal fluoxetine ingestion: cause ou coincidence? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88(7):582-5.

Feingold M, Baum J. Goldenhar's syndrome. *Am J Dis Child* 1978; 132(2):136-8.

Ferri J, Carneiro JM, Lemiere E, Verrecke F, Baralle NM. Severe congenital hypoplasia of the mandibular condyle-diagnosis and treatment: a report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 64(6):972:80.

Figueroa AA, Pruzansky S. The external ear, mandible and other components of hemifacial microsomia. *J Maxillofac Surg*. 1982; 10(4):200-11.

Fischer S, Ludecke HJ, Wieczorek D, Bohringer S, Gillesen-Kaesbach G, Horsthemke B. *Hum Mol Genet* 2006; 15(4):581-7.

Gabrielli O, Bonifazi V, Offidani AM, Cellini A, Coppa GV, Giorgi PL. Description of a patient with difficult nosological classification: Goldenhar syndrome or Townes-Brocks syndrome? *Minerva Pediatr*. 1993; 45(11):459-62.

Garavelli L, Viridis R, Donadio A, Sigorini M, Banchini G, Balestrazzi P, Fryns JP. Oculo-auriculo-vertebral spectrum in Klinefelter syndrome. *Genet Couns* 1999; 10(3):321-4.

Garcia de Paula e Silva FW, de Carvalho FK, Diaz-Serrano KV, de Freitas AC, Borsatto MC, de Queiroz AM. Solitary median maxillary central incisor in association with Goldenhar's syndrome: a case report. *Spec Care Dentist*. 2007; 27(3):105-7.

Ghi T, Contro E, Carletti A, D'Emidio L, Cera E, Morandi R, Cocchi G, Pili G, Pelusi G. Prenatal sonographic imaging of Goldenhar syndrome associated with cystic eye. *Prenatal Diagn*. 2008; 28(4):362-3.

Gibson JN, Silience DO, Taylor TK. Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome. *J Pediatr Orthop* 1996; 16(3):344-9.

Goodin K, Prucka S, Woolley AL, Kohlhasse J, Smith RJ, Grant J, Robin NH. Familial transmission of oculoauriculovertbral spectrum (Goldenhar syndrome) is not due to mutations in either EYA1 or SALL1. *Am J Med Genet*. 2009;149A(3):535-8.

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, Vergas-Torcal F, Pavá-Abad EA. Goldenhar síndrome. 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, Leone CR, Correa Neto J, Llena Júnior JC, Almeida JC. Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet*. 1993; 47(1):59-64.

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

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

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

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

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

Greenberg F, Herman G, Stal S, Gruber H, Ledbetter DH. Chromosome abnormalities associated with facio-auriculo-vertebral dysplasia. In: Clinical Genetics Conference; 1987 19-22 July; Minneapolis, MN.

Grix A. Malformations in infants of diabetic mothers. *Am J Med Genet* 1982; 13(2):131-7.

Guion-Almeida ML, Kokitsu-Nakata NM, Zechi-Ceide RM, Vendramini S. Auriculo-condylar syndrome: further evidence for a new disorder. *Am J Med Genet* 1999; 86(2):130-3.

Guion-Almeida, Zechi-Ceide RM, Vendramini S, Kokitsu-Nakata NM. Auriculo-condylar syndrome: additional patients. *Am J Med Genet* 2002; 112(2):209-12.

Gustavson EE, Chen H. Goldenhar syndrome, anterior encephalocele and aqueductal stenosis following fetal primidone exposure. *Teratology* 1985; 32(1):13-7.

Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362(9385):735-43.

Halonen K, Hukki J, Arte S, Hurmerinta K. Craniofacial structures and dental development in three patients with Nager syndrome. Craniofacial structures and dental development in three patients with Nager syndrome. *J Craniofac Surg* 2006; 17(6):1180-7.

Hathout EH, Elmendorf E, Batley J. Hemifacial microsomia and abnormal chromosome 22. *Am J Med Genet* 1998; 76(1):71-3.

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 Monatsbl Augenheilkd* 1968; 152(5):686-92.

Herman GE, Greenberg F, Ledbetter, DH. Multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR) syndrome with Goldenhar complex due to a terminal del (22q). *Am J Med Genet* 1988; 29(4):909-15.

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

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

Hirschfelder U, Piechot E, Schulte M, Leher A. Abnormalities of the TMJ and the musculature in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAV). A CT study. *J Orofac Orthoo*. 2004; 65(3):204-16.

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

Hon C, Ma ES, Au WY. A patient with anophthalmia, hemifacial microsomia, and hemoglobin anti-Lepore. *Ann Hematol*. 2005; 84(9):623-4.

Hoo JJ, Lorenz R, Fischer A, Fuhrmann W. Tiny interstitial duplication of proximal 7q in association with a maternal paracentric inversión. *Hum genet*. 1982; 62(2):113-6.

Horgan JE, Padwa BL, LaBrie RA, Mulliken JB. OMENS-Plus: analysis of craniofacial extracraniofacial anomalies in hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craiofac J*. 1995; 32(5):405-12.

Horiuchi K, Ariga T, Fujioka H, Kawashima K, Yamamoto Y, Igawa H, et al. Treacher Collins syndrome with craniosynostosis, choanal atresia, and esophageal regurgitation caused by a novel nonsense mutation in TCOF1. *Am J Med Genet*. 2004; 128A(2):173-5.

Huang XS, Xiao L, Li X, Xie Y, Jiang HO, Tan C, Wang L, Zhang JX. Two neighboring microdeletions of 5q13.2 in a child with oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Eur J Med Genet*. 2010; 53(3):153-8.

- Hunter A, Frias J, Gillessen-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.
- Ignacio Rodríguez J, Palacios J, Lapunzina P. Severe axial anomalies in the oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) complex. *Am J Med Genet*. 1993 ;47(1):69-74.
- Jampol M, Repetto G, Keith DA, Curtin H, Remensnyder J, Holmes LB. New syndrome? Prominent, constricted ears with malformed condyle of the mandible. *Am J Med Genet* 1998; 75(5):449-52.
- Johansen MN, Garne E. Maternal diabetes and congenital malformations. *Ugeskr Laeger* 2005; 167(32):2877-9.
- Johnson JP, Fineman RM. Branchial arch malformations in infants of diabetic mothers: two case reports and a review. *Am J Med Genet* 1982; 13(2):125-30.
- Johnson JP, Poskanzer LS, Sherman S. Three-generation family with resemblance to Townes-Brocks syndrome and Goldenhar/oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet* 1996; 61(2):134-9.
- Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol 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.
- Kaliakatsos M, Giannakopoulos A, Fryssira H, Kanariou M, Skiathitou AV, Siahianidou T et al. Combined microdeletions and CHD7 mutation causing severe CHARGE/DiGeorge syndrome: clinical presentation and molecular investigation by array-CGH. *J Hum Genet*. 2010; 55(11):761-3.
- Källén K, Robert E, Castilla EE, Mastroiacovo P, Källén B. Relation between oculo-auriculo-vertebral (OAV) dysplasia and three other non-random associations of malformations (VATER, CHARGE, and OEIS). *Am J Med Genet*. 2004; 127A(1):26-34.
- Kaneyama K, Segami N, Hatta T. Congenital deformities and developmental abnormalities of the mandibular condyle in the temporomandibular joint. *Congenit Anom (Kyoto)* 2008; 48(3):118-25.
- Kaye CI, Rollnick BR, Hauck WW, Martin AO, Richtsmeier JT, Nagatoshi K. Microtia and associated anomalies: statistical analysis. *Am J Med Genet* 1989; 34(4):574-8.
- Kaye CI, Martin AO, Rollnick R, Nagatoshi K, Israel J, Hermanoff M, Tropera B, Richtsmeier JT, Morton NE. Oculoauriculovertebral anomaly: segregation analysis. *Am J Med Genet* 1992; 46(6):913-17.

- Kelberman D, Tyson J, Chandler DC, McInerney AM, Slee J, Albert D, et al. Hemifacial microsomia: progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome. *Hum. Genet.* 2001; 109(6):638-45.
- Kerckoff Villanueva H, Retamoza B, Bautista A. Diabetic mother's newborn with Goldenhar syndrome and cerebral malformations. Case report. *Ginecol Obstet Mex.* 2008; 76(11):691-4.
- 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.
- Kita D, Munemoto S, Ueno Y, Fukuda A. Goldenhar's syndrome associated with occipital meningoencephalocele--case report. *Neurol Med Chir* 2002; 42(8):354-5.
- Kobrynski L, Chitayat D, Zahed L, McGregor D, Rochon L, Brownstein S, et al. Trisomy 22 and facioauriculovertebral (Goldenhar) sequence. *Am J Med Genet.* 1993; 46(1):68-71.
- Kohlhase J, Wischermann A, Reichenbach H, Froster U, Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet.* 1998;18(1):81-3.
- Kohlhase J, Taschner PE, Burfeind P, Pasche B, Newman B, Blanck C, et al. Molecular analysis of SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(2):435-45.
- Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, Kosaki K. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutation: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet* 2007; 143A(10):1087-90.
- Krause U. The syndrome of Goldenhar affecting two siblings. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1970; 48(3):494-9.
- Kumar A, Friedman JM, Taylor GP, Patterson MWH. Pattern of cardiac malformation in oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet* 1993; 46(4):423-6.
- Kushnick T, Colondrillo M. 49, XXXXY patient with hemifacial microsomia. *Clin Genet* 1975; 7(5):442-8.
- Lafay-Cousin L, Payne E, Strother D, Chernos J, Chan M, Bernier FP. Goldenhar phenotype in a child with distal 22q11.2. Deletion and intracranial atypical teratoid rhabdoid tumor. *Am J Med Genet* 2009; 149A(12):2855-9.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CL, Fernhoff PM, Grix AW, Lott IT, Richard JM. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313(14):837-41.

Lee SK, Kim YS, Oh HS, Yan KH, Kim EC, Chi JG. Prenatal development of the human mandible. *Anat Rec*. 2001; 263(3):314-25.

Lemmerling MM, Vanzielegheem BD, Mortier GR, Dhooge IJ, Kunnen MF. Unilateral semicircular canal aplasia in Goldenhar's syndrome. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(7):1334-6.

Lessick M, Vasa R, Israel J. Severe manifestations of oculoauriculovertebral spectrum in a cocaine exposed infant. *J Med Genet* 1991; 28(11):803-4.

Li C, Mernagh J, Bourgeois J. Novel craniofacial and extracraniofacial findings in a case of Treacher Collins syndrome with a pathogenic mutation and a missense variant in the TCOF1 gene. *Clin Dysmorphol*. 2009 Jan;18(1):63-6.

Lin HJ, Owens TR, Sinow RM, Fu PC, DeVito A, Beall MH, Lachman RS. Anomalous inferior and superior venae cavae with oculoauriculovertebral defect: review of Goldenhar complex and malformations of left-right asymmetry. *Am J Med Genet* 1998; 75(1):88-94.

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

Luce EA, McGibbon B, Hoopes JE. Velopharyngeal insufficiency in hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg* 1977; 60(4):602-6.

Mandelcorn MS, Merin S, Cardarelli J. Goldenhar's syndrome and phocomelia. Case report and etiologic considerations. *Am J Ophthalmol* 1971; 72(3):618-21.

Manfré L, Genuardi P, Tortorici M, Lagalla R. Absence of the common crus in Goldenhar syndrome. *Am J Neuroradiol* 1997; 18(4):773-5.

Mansour AM, Wang F, Henkind P, Goldberg R, Shprintzen R. Ocular findings in the facioauriculovertebral sequence (Goldenhar-Gorlin syndrome). *Am J Ophthalmol* 1985; 100(4):555-9.

Martinelli P, Maruotti GM, Agangi A, Mazzarelli LL, Bifulco G, Paladini D. Prenatal diagnosis of hemifacial microsomia and ipsilateral cerebellar hypoplasia in a fetus with oculoauriculovertebral spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(2):199-201.

Melnick M, Myrianthopoulos NC, Paul NW. External ear malformations: epidemiology, genetics and natural history. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15(9):1-140.

Melnick M. The etiology of external ear malformation and its relation to abnormalities of the middle ear, inner ear and other organ systems. *Birth Defects Original Article Series* 1980; 16(4):303-31.

Mendelberg A, Ariel I, Mogle P, Arad I. Tracheo-oesophageal anomalies in the Goldenhar anomaly. *J Med Genet* 1985; 22(2):149-50.

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.

Mishra D, Sinha BP, Kumar R. Goldenhar syndrome with unusual association of pre-axial polydactyly. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(6):1064-5.

Miura M, Sando I, Takasaki K, Haginomori S, Hirsch BE. Histopathologic study of temporal bone and eustachian tube in oculoauriculovertebral spectrum. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110(10):922-7.

Miyamoto RT, Hamaker RC, Lingeman RE. Goldenhar syndrome. Associated with submandibular gland hyperplasia and hemihypoplasia of the mobile tongue. *Arch Otolaryngol*. 1976; 102(5):313-4.

Moeschler J, Clarren SK. Familial occurrence of hemifacial microsomia with radial limb defects. *Am J Med Genet* 1982; 12(4):371-5.

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

Moore KL, Persaud TVN. *Embriologic Clínica*. 8 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2008.

Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet* 1992; 44(4):425-428.

Naora H, Kimura M, Otani H, Yokoyama M, Koizumi T, Katsuki M, Tanaka O. Transgenic mouse model of hemifacial microsomia: cloning and characterization of insertional mutation region on chromosome 10. *Genomics* 1994; 23(3):515-9.

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

Neu KW, Friedman JM, Howard-Peebles PN. Hemifacial microsomia in cri du chat (5p-) syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982; 2(4):295-8.

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.

Northup JK, Matalon D, Hawkins JC, Matalon R, Velagaleti GV. Pericentric inversion, inv(14)(p11.2q22.3), in a 9-month old with features Goldenhar syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2010; 19(4):185-9.

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

Oner N, Basaran ON, Yalcin O, Vatansever U, Acunas B. A newborn infant with left diaphragm agenesis, radial aplasia and preauricular appendices. *Clin Dysmorphol* 2004; 13(1):59-60.

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

Opitz JM of Helena, Montana, [personal communication, 1987] in: Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J.* 1989; 26(4):276-86.

Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG.* 2000; 107(4):519-23.

Orten DJ, Fischer SM, Sorensen JL, Radhakrishna U, Cremers CW, Marres HA, et al. Branchio-oto-renal syndrome (BOR): novel mutations in the EYA1 gene, and a review of the mutational genetics of BOR. *Hum Mutat.* 2008; 29(4):537-44.

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

Ozdemir O, Arda K, Turhan H, Tosun O. Goldenhar's syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2002; 10(3):297-9.

Pane M, Baranello G, Battaglia D, Donvito V, Carnevale F, Stefanini MC, Guzzetta F, Mercuri E, Bertini E. Severe abnormalities of the pons in two infants with Goldenhar syndrome. *Neuropediatrics.* 2004; 35(4):234-8.

Papp Z, Gardo S, Walawska J. Probably monozygotic twins with 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.* 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 malformations 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.
- Poonawalla HH, Kaye CL, Rosenthal IM, Pruzansky S. Hemifacial microsomia in a patient with Klinefelter syndrome. *Cleft Palate J.* 1980; 17(3):194-6.
- Posnick JC. Surgical correction of mandibular hypoplasia in hemifacial microsomia: a personal perspective. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56(5):639-50.
- 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(2-3):64-72.
- Poswillo D. Mechanism and pathogenesis of malformation. *Br Med Bull.* 1976; 32(1):59-64.
- Poswillo D of London, England, [personal communication, 1987] in: Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J.* 1989; 26(4):276-86.
- Preis S, Majewski F, Hantschmann R, Schumacher H, Leonar HG. Goldenhar, Mobius and hypoglossia-hypodactyly anomalies in a patient syndrome or association? *Eur J Pediatr.* 1996; 155(5):385-9.
- Pridjian G, Gill WL, Shapira E. Goldenhar sequence and mosaic trisomy 22. *Am J Med Genet.* 1995; 59(4):411-3.
- Pruzansky S. Postnatal development of craniofacial malformations. *J Dent Res.* 1968; 47(6):936.

- Priolo M, Lerone M, Rosaia L, Calcagno EP, Sadeghi AK, Ghezzi F, Ravazzolo R, Silengo M. Question mark ears, temporo-mandibular joint malformation and hypotonia: auriculo-condylar syndrome or a distinct entity? *Clin Dysmorphol* 2000; 9(4):277-80.
- Quayle SA, Copeland KC. 46,XX gonadal dysgenesis with epibulbar dermoid. *Am J Med Genet* 1991; 40(1):75-6.
- Rahimov F, Ribeiro LA, Miranda E, Richieri-Costa A, Murray JC. GLI2 mutations: How wide is the phenotype? *Am J Med Genet* 2006; 40(23):2571-6.
- Rapin I, Ruben RJ. Patterns of anomalies in children with malformed ears. *Laryngoscope* 1976; 86(10):1469-1502.
- 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.
- Richieri-Costa A, Ribeiro LA. Macrostomia, preauricular tags, and external ophthalmoplegia: a new autosomal dominant syndrome within the oculoauriculovertebral spectrum? *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43(4):429-34.
- Rickard S, Boxer M, Trompeter R, Bitner-Glindzicz M. Importance of clinical evaluation and molecular testing in the branchio-oto-renal (BOR) syndrome and overlapping phenotypes. *J Med Genet*. 2000; 37(8):623-7.
- 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(2):361-75.
- Rooryck C, Stef M, Burgelin I, Simon D, Souakri N, Thambo JB et al. 2.3 Mb terminal deletion in 12p13.33 associated with oculoauriculovertebral spectrum and evaluation of WNT5B as a candidate gene. *Eur J Med Genet* 2009; 52(6):446-9.
- Rooryck C, Souakri N, Cailley D, Bouron J, Goizet C, Delrue MA, Marlin S, Lacombe FD, Arveiler B. Array-CGH analysis of a cohort of 86 patients with oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genetic A* 2010; 152(8):1984-9.
- Rosa RF, Travi GM, Valiatti F, Zen PR, Pinto LL, Kiss A, Graziadio C, Paskulin GA. 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 RF, Graziadio C, Lenhardt R, Alves RP, Paskulin GA, Zen PR. Central nervous system abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(1):98-102.

Rosendal T. Aplasia-hypoplasia of the otic labyrinth after thalidomide. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1965; 3:225-36.

Rother T, Schröck-Pauli C, Karmody CS, Bachor E. 3-D reconstruction of the vestibular endorgans in pediatric temporal bones. *Hear Res* 2003;185(1-2):22-34.

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.

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

Salvado A, Rodriguez K, Guarisco JL. Hemifacial microsomia. *J La State Med Soc* 2003; 155(3):136-41.

Santos DT, Miyazaki O, Cavalcanti MG. Clinical-embryological and radiological correlations of oculo-auriculo-vertebral spectrum using 3D-CT. *Dentomaxillofac Radiol*. 2003; 32(1):8-14.

Santos KS, Dutra ME, Costa C, Lascala CA, de Oliveira JX. Aplasia of the mandibular condyle. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007; 36(7):420-2.

Saraux H, Grignon JL, Dhermy P. A propos d'une observation familiale de syndrome de Franceschetti-Goldenhar. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1963; 64:705-7.

Scholtz AW, Fish JH, Kammen-Jolly K, Ichiki H, Hussel B, Kreczy A, Schrott-Fisher A. Goldenhar's syndrome: congenital hearing deficit of conductive or sensorineural origin? Temporal bone histopathologic. *Otology e Neuratology* 2001; 22(4):501-5.

Schroeter C, Jahrig K, Weinke I. A new case of pentasomy X. *Helv Paediatr Acta* 1980; 35(3):233-41.

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

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

Shprintzen RJ, Croft CB, Berkman MD, Rakoff SJ. Velopharyngeal insufficiency in the facio-auriculo-vertebral malformation complex. *Cleft Palate J* 1980; 17(2):132-7.

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

Shriki J, Lev R, Wong BF, Sundine MJ, Hasso AN. Bifid mandibular condyle: CT and MR imaging appearance in two patients: Casereport and review of th literature. *Am J Neuroradiol* 2005; 26(7):2865-68.

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.

Smith DW. Facio-auriculo-vertebral spectrum. In: *Recognizable patterns of human malformation*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1982.

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

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

Splendore A, Passos-Bueno MR, Jabs EW, Van Maldergem L, Wulfsberg EA. TCOF1 mutations excluded from a role in other first and second branchial arch-related disorders. [Letter] *Am J Med Genet* 2002; 111(3):324-7.

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

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

Stern RS. When a uniquely effective drug is teratogenic. The case of isotretinoin. *N Engl J Med*. 1989; 320(15):1007-9.

Stockley TL, Mendoza-Londono R, Propst EJ, Sodhi S, Dupuis L, Papsin BC. A recurrent EYA1 mutation causing alternative RNA splicing in branchio-oto-renal syndrome: implications for molecular diagnostics and disease mechanism. *Am J Med Genet*. 2009;149A(3):322-7.

Stoll C, Roth MP, Dott B, Bigel P. Discordance for skeletal and cardiac defect in monozygotic twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1984; 33(3):501-4.

Stoll C, Vivville B, Treisser A, Passer B. A family with dominant oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet* 1998; 78(4):345-9.

Storm AL, Johnson JM, Lammer E, Green GE, Cunniff C. Auriculo-condylar syndrome is associated with highly variable ear and mandibular defects in multiple kindreds. *Am J Med Genet* 2005; 138A(2):141-5.

Stromland K, Miller M, Siogreen L, Johansson M, Joelsson BM, Billstedt E et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am J Med Genet* 2007; 143A(12):1317-25.

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

Sujansky E, Smith AC, Peakman DC, McConnell TS, Baca P, Robinson A. Familial pericentric inversion of chromosome 8. *Am J Med Genet* 1981; 10(3):229-35.

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

Sutphen R, Galan-Gomez E, Cortada X, Newkirk PN, Kousseff BG. Tracheoesophageal anomalies in oculoauriculovertebral (Goldenhar) spectrum. *Clin Genet* 1995; 48(2):66-71.

Takegoshi H, Kaga K, Kikuchi S, Ito K. Mandibulofacial dysostosis: CT evaluation of the temporal bones for surgical risk assessment in patients of bilateral aural atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 54(1):33-40.

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

Tank W, Wright D, Iizuka T. Unilateral dysplasia of the mandibular condyle: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56(6):165-9.

Tasse C, Bohringer S, Fischer S, Ludecke HJ, Albrecht B, Horn D, Janeck A, Kling R, König R, Lorenz B et al. *Eur J Med Genet* 2005; 48(4):397-411.

Tasse C, Majewski F, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D. A family with autosomal dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Clin Dysmorphol* 2007;16(1):1-7.

Ten Cate AR, Nanci A. *Oral Histology: Development, Structure and Function*. 6a Ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2003.

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

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

Townes PL, Brocks ER. Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies. *J Pediatr*. 1972; 81(2):321-6.

Townes PL, White MR. Inherited partial trisomy 8q (22qter). *Am J Dis Child* 1978; 132(5):498-501.

Trainor PA, Krumlauf R. Patterning the cranial neural crest: hindbrain segmentation and Hox gene plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1(2):116:24.

Uuspää V. Combined bilateral external ear deformity and hypoplastic mandible. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978;12(2):165-7.

Upadhyaya DN, Upadhyaya V, Sarkar SS. Unilateral craniofacial microsomia. *Indian J Radiol Imaging*. 2007; 17(1):17-19.

van Bever Y, van den Ende JJ, Richieri-Costa A. Oculo-auriculo-vertebral complex and uncommon associated anomalies: report on 8 unrelated Brazilian patients. *Am J Med Genet* 1992; 44(5):683-90.

van den Ende JJ, van Bever Y, Richieri-Costa. The OAV-spectrum and associated anomalies in 77 patients. *Rev Brasil Genet* 1993; 16(3):811-7.

van Meter TD, Weaver DD. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and the CHARGE association: clinical evidence for a common pathogenetic mechanism. *Clin Dysmorphol* 1996; 5(3):187-96.

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.

Vendramini S, Richieri-Costa, Guion-Almeida ML. Oculoauriculovertebral spectrum with radial defects: a new syndrome or an extension of the oculoauriculovertebral spectrum? Report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(4):411-21.

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

Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB. The OMEMS classification of hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J* 1991; 28(1):68-77.

- Vinay C, Reddy RS, Uloopi KS, Madhuri V, Sekhar RC. Craniofacial features in Goldenhar syndrome. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2009 Apr-Jun; 27(2):121-4.
- 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. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: a case-based and case-control approach. *J Pediatric* 2002; 141(5):611-7.
- Weerda H. Classification of congenital deformities of the auricle. In: Hunter A, Frias J, Gillesse-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.
- Wells MD, Phelps PD, Michaels L. Oculo-auriculo-vertebral dysplasia. A temporal bone study of a case of Goldenhar's syndrome. *J Laryngol Otol* 1983; 97(8):689-96.
- Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. Demographic and reproductive factors associated with hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004; 41(5):494-500.
- Werler MM, Starr JR, Cloonan YK, Speltz ML. Hemifacial microsomia: from gestation of childhood. *J Craniofac Surg*. 2009; Suppl 1:664-9.
- Wieczorek D, Ludwig M, Boehringer S, Jongbloet PH, Gillesse-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, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet*. 2001; 2(6):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.
- 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.
- 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.
- Xu J, Fan YS, Siu VM. A child with features of Goldenhar syndrome and a novel 1.12 Mb deletion in 22q11.2 by cytogenetics and oligonucleotide array CGH: is this a candidate region for the syndrome? *Am J Med Genet*. 2008; 146A(14):1886-9.

Zelante L, Gasparini P, Castriota Scanderbeg A, Dimitri L, Criconia M, Gorlin RJ. Goldenhar complex: a further case with uncommon associated anomalies. *Am J Med Genet* 1997; 69(4):418-21.

ANEXO 1

OFÍCIO DE APROVAÇÃO DO PROJETO EMITIDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA EM SERES HUMANOS

Ofício nº 291/2010-SVAPEPE-CEP

Bauru, 25 de novembro de 2010.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa intitulado “**Investigação radiológica e tomográfica de indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos branquiais**”, de autoria de V.Sa., foi aprovado pelo CEP em 02 de abril de 2008. Na reunião realizada em **26 de outubro de 2010**, as alterações solicitadas e a solicitação de alteração no título para: “**Investigação radiológica e tomográfica de indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos**”, foram **aprovadas**.

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

Atenciosamente,

PROFA. DRA. MARCIA RIBEIRO GOMIDE
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilmo(a) Sr(a)

SIULAN VENDRAMINI PAULOVICH PITTOLI

A/C

Dra. Maria Leine Guion de Almeida

Genética – HRAC/USP

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____,* responsável pelo paciente _____,

após leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** concordando em participar da pesquisa: **Investigação radiológica e tomográfica de indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos branquiais**, realizada por: Siulan Vendramini Paulovich Pittoli, nº do Conselho: 31558/01-D sob orientação da Profa. Dra. Maria Leine Guion de Almeida, nº do Conselho: 30253, que tem como objetivo analisar a morfologia da mandíbula (incluindo côndilo) investigar orelha média e interna e realizar avaliação genética-clínica em indivíduos com anomalias de 1º e 2º arcos branquiais. Essa avaliação inclui dados gestacionais e familiares (obtidos por meio de entrevista com pais e/ou responsáveis) e observação dos sinais clínicos presentes. Esses dados serão registrados em protocolo específico. Será realizada, ainda, documentação fotográfica (no máximo 10 fotografias, incluindo frente/perfil bilateral/mãos/pés e *close* de orelhas), raios-X de mandíbula e tomografia computadorizada de osso temporal. Esse estudo poderá contribuir com o delineamento de condições que envolvem anomalias decorrentes do 1º e 2º arcos branquiais. Os exames radiológicos realizados estarão disponíveis no arquivo do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - USP, Bauru. Documentação fotográfica e estudo citogenético serão realizados de rotina.

Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, o HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20 no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 32358421.

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 34 a 44 do Código de Ética Médica elaborado pelo Conselho Federal de Medicina).

* A ser preenchido, se o sujeito da pesquisa for menor de 21 anos.

Nome do Pesquisador Responsável: Siulan Vendramini Paulovich Pittoli
Endereço Institucional: Silvio Marchione, 3-20
Cidade: Bauru Estado: SP CEP:17012-900
Telefone: (14) 3235 8022
E-mail: siulan@centrinho.usp.br

Por estarem de acordo, assinam o presente termo.

Bauru, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa
ou responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO 3**PROTOCOLO GENÉTICO-CLÍNICO
ANOMALIAS DE 1º e 2º ARCOS BRANQUIAIS**

Data:

1. DADOS PESSOAIS

Nome:

RG:

Nascimento:

Idade:

Sexo: ☐ M ☐ F

Naturalidade:

Pai:

Idade:

Idade concepção:

Profissão

Mãe:

Idade:

Idade concepção:

Profissão:

Procedência:

2. HISTÓRICO FAMILIAL☐ Recorrência☐ Consanguinidade☐ Gemelaridade**Heredograma**

3. DADOS GESTACIONAIS E PERINATAIS

G__P__A__

☐ AE☐ AP

Intercorrências gestacionais (oligoidrâmnio; polidrâmnio; diabetes; ácido retinóico; anticonvulsivantes):

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

☐ Parto normal☐ Parto cesáreo

Duração gestação:

Condições de nascimento:

PN:

EN:

PCN:

Outras intercorrências perinatais:

4. ANTECEDENTES PESSOAIS

DNPM:

- controle cervical:

- engatinhou:

- sentou sem apoio:

- andou:

Primeiras palavras:

Escolaridade:

Uso de medicamentos? Quais? Com que frequência? Com que idade? Período?

Infecções de ouvido? Com que frequência?

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

5. AVALIAÇÃO CLÍNICO-GENÉTICA

Idade:

P:

E/A:

PC:

DICI:

DICE:

5.1 Anomalias craniofaciais (crânio; ocular; oral; auricular; outras. Especificar tipo de fissura e tipo de microtia)

5.2 Anomalias cardiovasculares

5.3 Anomalias pulmonares

5.4 Anomalias renais

5.5 Anomalias genito-urinárias

5.6 Anomalias esqueléticas (face; coluna; MMSS)

5.7 Outras anomalias

4. EXAMES SUBSIDIÁRIOS:**6.1 Cariótipo****6.2 Avaliação radiológica** (Raios-X; tomografia; ressonância)**6.3 Avaliação audiológica**

OD –

OE –

Hipótese Diagnóstica:

Conduta:

Retorno: