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

PRISCILA PADILHA MOURA

Refinamento fenotípico da disostose mandibulofacial tipo Bauru

**BAURU
2013**

PRISCILA PADILHA MOURA

Refinamento fenotípico da disostose mandibulofacial tipo Bauru

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

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas
Orientadora: Dra. Roseli Maria Zechi Ceide

**BAURU
2013**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

Rua Silvio Marchione, 3-20

Caixa Postal: 1501

17012-900 - Bauru – SP – Brasil

Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. João Grandino Rodas – Reitor da USP

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

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

Priscila Padilha Moura

Bauru, ____ de _____ de _____.

Moura, Priscila Padilha

M865r Refinamento fenotípico da disostose mandibulofacial
tipo Bauru / Priscila Padilha Moura. Bauru, 2013.
191p.; il.; 30 cm.

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

Orientadora: Dra. Roseli Maria Zechi Ceide

1. Disostose mandibulofacial. 2. Fissura orofacial. 3.
Anomalia craniofacial.

CDD 575.1

FOLHA DE APROVAÇÃO

Priscila Padilha Moura

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação. Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Dra. Roseli Maria Zechi Ceide - Orientadora

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - USP

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

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

PRISCILA PADILHA MOURA

Nascimento	17 de outubro de 1983 São Paulo – SP
2005-2009	Curso de Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Sagrado Coração, Bauru-SP.
2008-2010	Estagiária no Programa de Prevenção de Fissuras Orais desenvolvido pelo <i>National Institute of Health</i> (NIH) no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais em parceria com a Universidade de Iowa (EUA).
2010-2013	Analista de Subfenótipos no Programa de Prevenção de Fissuras Orais desenvolvido pelo <i>National Institute of Health</i> (NIH) no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais em parceria com a Universidade de Iowa (EUA).
2011-2013	Curso de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, nível mestrado, no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo.

DEDICATÓRIA

Aos pacientes e seus familiares pela atenção e confiança depositada ao meu trabalho.

Aos meus pais Irací Padilha da Silva e António Silva Moura (in memoriam) por não medirem esforços para que eu realizasse meus sonhos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, por guiar meus passos e meus caminhos.

A minha mãe, Irací pelo exemplo de fé, determinação, perseverança e coragem. Pela dedicação as filhas, pelo companheirismo e amor incondicional.

Ao meu pai, Antônio (in memoriam) pelo cuidado, carinho, pelo exemplo de fé, pelas conversas, companhia e por ter tanto orgulho de suas filhas.

A minha irmã Michelle, meu sobrinho Luan e meu cunhado Daniel pelo apoio, colaboração, incentivo, pela paciência, carinho, pelos momentos de descontração, na hora dos meus estudos, com comentários pouco científicos, mas divertidos,

Aos tios, tias, primos e primas da Família Padilha e da Família Moura pelo carinho, paciência, torcida e pelo grande incentivo e por viver este momento comigo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha orientadora Dra. Roseli Maria Zechi Ceide por me aceitar como aluna, pela grande amizade que conquistamos, pelos valiosos ensinamentos, pela dedicação, sabedoria, atenção, carinho, por me consolar nas fases difíceis e pela confiança que me transmitiu durante esta orientação.

A co-orientadora (não oficial) Profa. Dra. Daniela Gamba Garib pela importante colaboração para que este projeto fosse realizado, pela atenção, pelo carinho que sempre me atendeu, pelos ensinamentos de ortodontia e crescimento craniofacial.

A Marília Sayako Yatabe por disponibilizar seu tempo para me orientar como usar o Dolphin, pela paciência, por ser super prestativa, atenciosa, sempre disponível para atender os meus apelos.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. António Ríchieri-Costa por ser meu chefe durante esses anos, pelo incentivo, pela oportunidade de realizar a Pós-Graduação e trabalhar, pela amizade e por me dar “de presente” a orientadora.

A Prícila Copedê Frascareli Freitas por me dar a oportunidade de estagiar no Centrinho e de iniciar minha história aqui, pelo carinho, cuidado e dedicação que sempre teve e com suas “filhas adotivas”.

A Dra. Maria Leine Guion de Almeida pelas considerações no exame de qualificação, a Dra. Siulan P.Vendramini Pitollí pelas considerações nas avaliações auditivas, a Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata pelas observações e dúvidas esclarecidas. Também agradeço a Maria Aparecida Arazaboni e Francine P. Favaro pela companhia na sala de estudos e a todas vocês por me acolherem tão bem no setor de Genética Clínica.

Aos funcionários e amigos do HRAC: Recepção e Registro, Recepção do Setor Odontológico, Central de agendamento, Arquivo de prontuário e o Sr. Edson (Setor de Fotografia). Muito Obrigada pela colaboração para que eu realizasse os atendimentos na clínica.

Ao Dr. Adriano Porto, Dra. Rita de Cásia M. C. Lauris, Dra. Araci Malagodi de Almeida pela colaboração na realização da tomografia computadorizada nos pacientes.

Aos profissionais, alunos e técnicos da Radiologia e do Setor de Diagnóstico Bucal pela realização dos exames de tomografia computadorizada e dúvidas esclarecidas.

A Dra. Terumí Okada Ozawa, sua secretária Elaine por autorizar o uso da sala setor para avaliação das tomografias.

A Cíntia Carolina Dalastti, Daniela Vera Cruz dos Santos e Juliana Mercado Santos (PPFOFETES), pela torcida, pelo apoio, pelo auxílio no trabalho no Programa de Prevenção de Fissuras Oraís (PPFO), pela super colaboração, muito obrigada pela amizade de vocês e por todos os “momentos felizes” que vivemos nestes 5 anos.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação, Andreia Cristina da Silva, Maria José Bento Lopes e Rogério da Silveira pela atenção, paciência e super colaboração com os alunos.

A Unidade de Ensino e Pesquisa: Ana Regina Carvalho, Denise Giacheti, Maristela Coelho e Rosemeire Botelho pelas orientações e colaboração nas pesquisas bibliográficas e a Flavia Cintra, estatística do HRAC-USP, pelas análises estatísticas.

A Dra. Cíbele Masotti pelas considerações no exame de qualificação.

A Camila Alvarez (do setor de comunicação) pela colaboração na organização de todas as imagens.

Ao Robert Nebo (informática) e Rogério Freitas (Renovatio / Dolphin Brasil) pela colaboração para resolver problemas técnicos.

Aos meus (sempre) vizinhos de setor Ana Lúcia Mello, Ana Lúcia Assis, Elaine Moraes e Fernando Tamarozzi pelo carinho, amizade e pelos inesquecíveis cafezinhos no fim do dia.

Aos amigos de Pós-Graduação: Alexandre Carreira, Ana Laís Bignotto, Ana Vera Níquerito, Camila S. Viana, Camila R. Gomide Queiroz, Diego Sigcho, Vivian Tragante do Ó e Maria Eugénia pela torcida, pela companhia, pelas conversas, pelo apoio, dúvidas esclarecidas.

Aos meus amigos e amigas que me acompanharam enquanto eu fazia Pós-Graduação, muito obrigada pela paciência e por entender a minha falta de tempo, por viver este momento comigo.

“Não é o quanto fazemos, mas quanto amor colocamos naquilo que fazemos. Não é o quanto damos, mas quanto amor colocamos em dar.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Moura PP. Refinamento fenotípico da disostose mandibulofacial tipo Bauru [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: A DMF tipo Bauru (OMIM 604830 é uma condição genética caracterizada por hipoplasia malar, fissura orofacial, micrognatia, fendas palpebrais inclinadas para baixo e anomalia auricular. Herança autossômica dominante tem sido sugerida. Até o momento, seis casos com DMF tipo Bauru tem sido relatados e, ainda, pouco se conhece sobre os aspectos clínicos e radiológicos dessa condição.

Objetivos: refinar o fenótipo da síndrome disostose mandibulofacial tipo Bauru; caracterizar clinicamente uma amostra de indivíduos com DMF tipo Bauru; investigar e caracterizar as alterações de mandíbula, maxila, arco zigomático e côndilo mandibular, presentes na amostra, por meio de avaliação radiológica. **Pacientes**

estudados e métodos: foram incluídos neste estudo 11 indivíduos com diagnóstico clínico de DMF tipo Bauru. Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação genético-clínica e, aqueles que ainda não tinham realizado TC foram submetidos à TC *cone beam* de face ou telerradiografia, dependendo da idade. As imagens de TC *cone beam* foram reconstruídas em terceira dimensão (3D) e obtidas telerradiografias em norma lateral, de face completa. **Resultados:** todos os indivíduos foram do gênero feminino. Levantamento da história familiar foi observada em duas famílias, uma com padrão sugestivo de herança autossômica dominante e outra, sugestivo de herança autossômica recessiva. Os principais achados clínicos incluíram frontal curto (63,6%), estreitamento bitemporal (90,9%), fâcies alongado (63,6%), sobancelhas arqueadas (90,9%), pálpebras superiores inclinadas para baixo (90,9%), ponte nasal alta (90,9%), hipoplasia de face média (100%), lábio inferior grosso e evertido (72,7%), micrognatia (100%), orelhas pequenas (54,5%), implantação baixa de orelhas (72,7%), orelhas posteriormente rodadas (81,8%), tragus hipoplásico (72,7%), lobo hipoplásico (72,7%) e perda auditiva condutiva (100%). A TC *cone beam* foi realizada em 8 dos 11 indivíduos e os principais achados observados na análise morfológica foram: assimetria facial (87,5%), órbitas assimétricas (100%), arco zigomático inclinado para baixo (100%), hipoplasia de

maxila (100%), cavidade glenóide hipoplásica (62,5%), côndilos mandibulares hipoplásicos (75%), processo coronóide anômalo (37%), profundidade da incisura da mandíbula reduzida (62,5%), assimetria mandibular (100%), micrognatia e retrognatia (100%), meato acústico externo atópico (100%). Análise cefalométrica mostrou padrão de crescimento vertical (87,5%), dimensão da maxila reduzida (60%), mandíbula pequena (100%), ramo mandibular curto (100%), altura facial total reduzida (50%), altura facial ântero-inferior aumentada (70%). **Conclusões:** o padrão facial típico da DMF tipo Bauru incluiu: frontal curto, pálpebras superiores inclinadas para baixo, ponte nasal alta, hipoplasia de face média e de região zigomática, fissura orofacial, lábio inferior grosso e evertido e micrognatia acentuada. Radiograficamente é caracterizada por arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, micrognatia e retrognatia, assimetria mandibular, ramo mandibular curto bilateralmente, altura facial reduzida, relação maxilomandibular deficiente, altura facial total reduzida, base anterior do crânio curto, altura facial ântero-inferior aumentada, cavidade glenóide hipoplásica, côndilos mandibulares hipoplásicos e meato acústico externo atópico. Há desvio da razão sexual para gênero feminino e a etiologia é genética com provável heterogeneidade. As alterações radiográficas são compatíveis com o observado em outras DMFs e podem auxiliar no diagnóstico diferencial. Ramo mandibular curto difere a DMF tipo Bauru da Sequência de Robin.

Descritores: Disostose mandibulofacial. Fissura orofacial. Anomalia craniofacial.

ABSTRACT

Moura PP. Phenotypic refinement of the mandibulofacial dysostosis Bauru type [dissertation]. Bauru: Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2013.

Introduction: The MFD Bauru type (OMIM 604830) is a genetics condition characterized by malar bone hypoplasia, orofacial cleft, micrognathia, downslanting palpebral fissure and auricular anomalies. Dominant autosomal inheritance has been suggested. Up to now, six cases of MFD Bauru type have been reported and yet, it is known very little about the clinical and radiologic aspects of this condition. **Purpose:** refine the DMF Bauru type syndrome phenotype; clinically characterize the mandible alterations from the MFD type Bauru individuals; investigate and characterize the mandible, maxilla, zygomatic arch and mandibular condyle alterations, presented on the sample, using the radiological evaluation. **Studied patients and methods:** 11 subjects were included on this study with the clinical diagnosis of MFD type Bauru. All the subjects were submitted to genetics and clinical assessment and, those that have not been submitted to CT Scanning were submitted to face CT cone beam or teleradiography, depending on the age. The CT cone beam images were reconstructed in third dimension (3D) and teleradiography obtained in lateral standard. **Results:** all the subjects were from the female gender. Recurrence was observed in two families, one with suggestive dominant autosomal inheritance and the other suggestive recessive autosomal inheritance. The main clinical finds included narrow forehead (63.6%), bitemporal narrow (90.0%), long face (63.6%), arched eyebrow (90.9%), upper eyelid inclined down (90.9%), high nasal bridge (90.9%), midface hypoplasia (100%), thick and everted lower lip (72.7%), micrognathia (100%), small ears (54.5%), low set ears (72.7%), posterior rotated ears (81.8%), hypoplastic tragus (72.7%), hypoplastic lobe (72.7%) and conductive hearing loss (100%). The CT cone beam was realized in 8 from the 11 subjects and the main finds observed on the morphological analyses were: facial asymmetry (87.5%), asymmetrical orbits (100%), zygomatic arch inclined down (100%), maxilla hypoplasia (100%), hypoplastic glenoid cavity (62.5%), hypoplastic mandibular condyle (75%), anomalous coronoid process (37%), reduced depth of the mandibular

incision (62.5%), mandibular asymmetry (100%), micrognathia and retrognathia (100%), atopic external acoustic meatus (100%). The cephalometric analyses showed vertical growing pattern (87.5%), reduced maxilla dimension (60%), small mandible (100%), short mandibular ramus (100%), total facial height reduced (50%), antero-inferior facial height increased (70%). **Conclusions:** the typical facial of the MFD Bauru type includes: narrow forehead, upper eyelids inclined down, high nasal bridge, midface and zygomatic region hypoplasia, orofacial cleft, lower lip thick and lay down and accentuated micrognathia. Radiographically it is characterized by the zygomatic arch inclined down, maxilla hypoplasia, micrognathia and retrognathia, mandible asymmetry, bilaterally shorten mandibular ramus, reduced facial height, deficient maxilomandibular relation, total facial height reduced, shorten cranium anterior base, antero-inferior facial height increased, hypoplastic glenoid cavity, hypoplastic mandibular condyle and atopic external acoustic meatus. There is deviation of sexual rate for female gender. The etiology is genetic with probable genetic heterogeneity. The radiographic alterations were similar with those observed in other MFDs and may help on the differential diagnosis. The short mandibular ramus differ the MFD Bauru type from the Robin Sequence.

Keywords: Mandibulofacial dysostosis. Orofacial clefting. Craniofacial anomalies.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Vista anterior e lateral de ilustração do embrião após a quarta semana. **(A)** estomodeu com a membrana orofaríngea abaixo do desenvolvimento do processo frontonasal, processo maxilar e processo mandibular. **(B)** abertura da membrana orofaríngea (quinta semana), placóide óptico e placóide auditivo **50**
- Figura 2 -** Note **(A)** a proeminência frontonasal, o par de processos maxilares e o par de processos mandibulares ao redor da cavidade oral na quarta semana do desenvolvimento embrionário. **(B)** Na quinta semana, note os processos nasais mediais e laterais que formarão a fosseta ou saco nasal..... **50**
- Figura 3 -** Ilustração de vista oblique do último estágio da face fetal mostrando a contribuição dos vários processos faciais. A região em verde indica o processo frontonasal; a região em amarelo indica os processos nasais; a região em azul os processo mandibulares..... **51**
- Figura 4 -** Esquema da esquerda ilustra a aquisição geométrica da imagem do aparelho de tomografia computadorizada *cone beam*; esquema da direita ilustra a aquisição geométrica da imagem do aparelho de tomografia convencional..... **61**
- Figura 5 -** Modelo atual do aparelho de Tomografia Computadorizada Cone Beam iCat Next Generation (<http://www.i-cat.com/products/i-cat-next-generation/>) **62**
- Figura 6 -** Reconstrução 3D em tecido duro no software Dolphin Imaging no filtro Smooth de indivíduo com DMF tipo Bauru **75**
- Figura 7 -** Imagem de telerradiografia em norma lateral adquirida a partir de imagem 3D no software Dolphin Imaging no filtro Dolphin1 de indivíduo com DMF tipo Bauru **75**

Figura 8 -	Medidas angulares mensuradas representadas pela letra (A) SNA, (B) SNB, (C) ANB, (D) S-N.Po-Or, (E) S-N.ENP-ENA, (F) S-N.Go-Gn, (G) NS.Ba, (H) Po-Or. Go-Me, (I) 1.PP, (J) IMPA e (K) Po-Or.III-CMI	78
Figura 9 -	Medidas lineares mensuradas representadas pelas letras: (A) Co-Gn, (B) Co-Go, (C) S-N, (D) ENP-ENA, (E) Me-N e (F) AFAI..	79
Figura 10 -	Heredograma da Família 1	86
Figura 11 -	Aspectos clínicos do Caso 1 nas idades de 53 dias de vida (A-C) ; 5 anos e 3 meses (D-F) ; 6 anos e 9 meses (G-I) ; 14 anos e 6 meses (J-L) e 15 anos e 10 meses (M-O) . Note: evolução fenotípica	87
Figura 12 -	Aspectos clínicos do Caso 2 nas idades de 9 anos e 9 meses (A-B) ; 11 anos e 10 meses (C-D) ; 15 anos e 11 meses (E-G) e 47 anos (H-J) . Note: evolução fenotípica	90
Figura 13 -	Aspectos clínicos do Caso 3 nas idades de 1 ano e 4 meses (A-B) ; 5 anos e 11 meses (C-E) ; 18 anos (F-H) ; 25 anos e 7 meses (I-K) ; 34 anos e 6 meses (L-N) e de 38 anos e 6 meses (O-Q) . Note: a evolução fenotípica	93
Figura 14 -	Aspectos clínicos do Caso 4 nas idades de 33 dias (A-C) ; 4 anos e 3 meses (D-F) ; 9 anos e 5 meses (G-I) e 13 anos e 4 meses (J-L) . Note: evolução fenotípica	96
Figura 15 -	Aspectos clínicos do Caso 5 na idade de 48 anos: (A-C) rosto (frente e perfil) e (D) mãos. Note: clinodactilia do terceiro dígito bilateralmente	98
Figura 16 -	Aspectos clínicos do Caso 6 nas idades de 6 meses (A-B) ; 6 anos e 4 meses (C-E) ; 8 anos e 3 meses (F-H) ; 9 anos e 1 mês (I-K) ; 12 anos e 2 meses (L-N) e 13 anos e 3 meses (O-Q) . Note: evolução fenotípica e clinodactilia do terceiro dígito bilateralmente	101

Figura 17 - Aspectos clínicos do Caso 7 nas idades de 8 meses (A-B) ; 1 ano e 11 meses (D-F) e 4 anos (G-I)	103
Figura 18 - Aspectos clínicos do Caso 8 nas idades 3 anos e 2 meses (A-B) ; 13 anos e 4 meses (D-F) e 13 anos e 5 meses (G-I)	106
Figura 19 - Aspectos clínicos do Caso 9 nas idades de 5 anos (A-C) e 7 anos e 1 mês (D-F)	109
Figura 20 - Heredograma da família 6.....	111
Figura 21 - Aspectos clínicos do Caso 10 na idade de 5 anos e 1 mês (A) e 5 anos e 4 meses (B-D)	111
Figura 22 - Aspectos clínicos do Caso 11 nas idades de 3 anos e 4 meses (A) ; 5 anos e 7 meses (B-D) e 9 anos (E-G)	114
Figura 23 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 1 na idade de 15 anos e 10 meses. (A) vista frontal, (B) posterior, (C-D) perfil direito e esquerdo, (E) vista inferior e (F) superior. Note: arco zigomático inclinado para baixo, meato acústico externo atópico bilateral, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular	119
Figura 24 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 2 aos 47 anos. (A) vista frontal, (B) posterior, (C-D) perfil direito e esquerdo, (E) vista inferior e (F) superior. Note: arco zigomático inclinado para baixo bilateral, hipoplasia de maxila, meato acústico externo atópico bilateral, micrognatia, retrognatia, assimetria mandibular e ausência de dentes	122
Figura 25 - Reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 38 anos. (A) vista frontal, (B) posterior, (C-D) perfil direito e esquerdo, (E) vista inferior e (F) superior. Note: arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, ausência da pré-maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral	125

Figura 26 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 4 na idade de 13 anos 4 meses. (A) vista frontal, (B) posterior, (C-D) perfil direito e esquerdo, (E) vista inferior e (F) superior. Note: assimetria facial, arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral	128
Figura 27 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 5 na idade de 48 anos. (A) vista frontal, (B) posterior, (C-D) perfil direito e esquerdo, (E) vista inferior e (F) superior. Note: assimetria facial, arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, ausência total de dentes no arco superior e parcial no arco inferior, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral	131
Figura 28 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 6 na idade 12 anos 2 meses. (A) vista frontal, (B) posterior, (C-D) perfil direito e esquerdo, (E) vista inferior e (F) superior. Note: assimetria facial, discreta inclinação do arco zigomático para baixo, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral	134
Figura 29 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 8 na idade de 13 anos 4 meses. (A) vista frontal, (B) posterior, (C-D) perfil direito e esquerdo, (E) vista inferior e (F) superior. Note: arco zigomático anômalo, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia, processo coronóide localizado dentro do arco zigomático do lado direito e meato acústico externo atópico bilateral	137
Figura 30 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 10 na idade de 9 anos. (A) vista frontal, (B) posterior, (C-D) perfil direito e esquerdo, (E) vista inferior e (F) superior. Note: assimetria de face, órbitas assimétricas, osso zigomático anômalo, arco zigomático inclinado para baixo, meato acústico externo atópico bilateral, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular, processo coronóide anormal do lado esquerdo. O osso temporal anômalo	142

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Achados clínicos dos indivíduos com DMF tipo Bauru da presente casuística	115
Tabela 2 -	Grandezas cefalométricas do Caso 1 (gênero feminino, idade de 15 anos)	118
Tabela 3 -	Grandezas cefalométricas do Caso 2 (gênero feminino, idade de 47 anos)	121
Tabela 4 -	Grandezas cefalométricas do Caso 3 (gênero feminino, idade de 38 anos)	124
Tabela 5 -	Grandezas cefalométricas do Caso 4 (gênero feminino, idade de 13 anos)	127
Tabela 6 -	Grandezas cefalométricas do Caso 5 (gênero feminino, idade de 48 anos)	130
Tabela 7 -	Grandezas cefalométricas do Caso 6 (gênero feminino, idade de 12 anos e 2 meses).....	133
Tabela 8 -	Grandezas cefalométricas do Caso 8 (gênero feminino, idade de 13 anos e 4 meses).....	136
Tabela 9 -	Grandezas cefalométricas do Caso 9 (gênero feminino, idade de 7 anos)	138
Tabela 10 -	Grandezas cefalométricas do Caso 10 (gênero feminino, idade de 8 anos)	139
Tabela 11 -	Grandezas cefalométricas do Caso 11 (gênero feminino, idade de 9 anos)	141
Tabela 12 -	Principais achados radiológicos dos indivíduos com DMF tipo Bauru da presente casuística.....	143
Tabela 13 -	Média das grandezas cefalométricas e a comparação com os valores de referência para 12 anos de idade (Teste t).....	144

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μSv	Microsieverts – Unidade de medida para avaliar os efeitos biológicos da radiação
2D	Duas dimensões/Bidimensional
3D	Terceira dimensão / tridimensional
ATM	Articulação temporomandibular
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DMF tipo Bauru	Disostose Mandibulofacial tipo Bauru
DMFGA	Disostose Mandibulofacial tipo Guion-Almeida
DMFs	Disostoses Mandibulofaciais
DP	Desvio Padrão
EEC	Síndrome displasia ectodérmica, fissura lábio/palato e ectrodactilia
EOAV	Espectro Oculoauriculovertebral
F	Feminino
f	Frequência
FL	Fissura de Lábio
FL/P	Fissura de Lábio com ou sem envolvimento do Palato
FLP	Fissura de Lábio e Palato
FOV	Field of View - campo de visão
FP	Fissura de Palato
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
ICRP	International Commission on Radiological Protection
N/A	Não avaliado
OMIM	Catálogo de doenças mendelianas

P	Percentil
p	Significância estatística
RM	Ressonância Magnética
RX	Radiação X
S	Sugestivo
SAC	Síndrome Auriculocondilar
SR	Sequência de Robin
STC	Síndrome Treacher Collins
TC	Tomografia Computadorizada
TCCB	Tomografia Computadorizada Cone Beam
Teste t	Teste t de Student, teste estatístico
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	35
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	43
2.1	ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS DA FACE	45
2.2	ASPECTOS CLÍNICOS DMF TIPO BAURU.....	52
2.3	OUTRAS CONDIÇÕES COM ENVOLVIMENTO DE PRIMEIRO E SEGUNDO ARCO FARÍNGEOS, SOBREPOSTOS COM DMF TIPO BAURU	53
2.3.1	Síndrome de Treacher-Collins.....	53
2.3.2	DMF Tipo Toriello	55
2.3.3	Disostose Mandibulofacial tipo Guion-Almeida (DMFGA)	55
2.3.4	DMF com macrobléfaro e macrostomia.....	56
2.3.5	DMF com ptose palpebral	57
2.3.6	DMF com coloboma de pálpebra inferior e fissura de palato	57
2.3.7	DMF com coloboma de pálpebra inferior, fissura de palato e alopecia	57
2.3.8	Síndrome Auriculocondilar	58
2.4	ESTUDO RADIOGRÁFICO EM CONDIÇÕES CLÍNICAS COM ENVOLVIMENTO DE ESTRUTURAS DERIVADAS DO 1º E 2º ARCOS FARÍNGEOS	59
3	OBJETIVOS	65
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	67
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIO.....	67
4	PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODOS	69
4.1	CASUÍSTICA	71
4.2	METODOLOGIA	71

4.2.1	Avaliação genético-clínico	71
4.2.2	Avaliação por imagem	73
4.2.2.1	<i>Avaliação de exames de raios-X.....</i>	73
4.2.2.2	<i>Tomografia Computadorizada Cone Beam (TCCB).....</i>	73
4.2.3	Análise estatística	79
5	RESULTADOS	81
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	83
5.2	DESCRIÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DOS INDIVÍDUOS COM DMF TIPO BAURU DA PRESENTE CASUÍSTICA.....	84
5.3	AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DA IMAGEM 3D DA TCCB E MEDIDAS CEFALOMÉTRICAS	116
5.4	AVALIAÇÃO AMOSTRAL	144
6	DISCUSSÃO	145
7	CONCLUSÕES.....	163
	REFERÊNCIAS	167
	ANEXOS	185

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Cerca de um terço dos recém-nascidos com anomalias congênitas apresentam alterações das estruturas craniofaciais, tais como fissuras orofaciais, anomalias ou ausência de estruturas faciais e ossos do crânio e anomalias de olhos, nariz, orelhas e dentes. As anomalias craniofaciais representam uma das principais causas de mortalidade infantil e constituem grande impacto clínico, requerendo intervenções cirúrgicas, nutricionais, odontológicas, fonoaudiológicas e psicológicas durante toda a infância e adolescência (Murray 2002, Dixon et al 2006, Trainor 2010 e Johnson et al 2011a). Dentre as anomalias craniofaciais, a fissura orofacial é a anomalia mais comum com incidência mundial ao redor de 1:1000 nascidos vivos, podendo variar de acordo com a etnia, origem geográfica e nível socioeconômico (Gorlin, Cohen e Hennekam 2001 e Brito et al 2012). No Brasil, a incidência da fissura orofacial varia de 0,28 a 1,54:1000 nascidos vivos (Menegotto e Salzano 1991, Loffredo et al 2001 e Brito et al 2012).

Anatomicamente, as fissuras orofaciais são classificadas em fissura de lábio (FL) quando acomete apenas o lábio, fissura de lábio e palato (FLP) quando acomete o lábio e o palato e, a fissura de palato (FP) quando acomete apenas o palato (Jugessur, Farlie e Kilpatrick 2009, Marazita 2012 e Rahimov, Jugessur e Murray 2012). Com base na ocorrência da fissura em associação com padrões malformativos específicos ou como anomalia isolada, as fissuras orofaciais são classificadas em sindrômicas e não sindrômicas, respectivamente. Cerca de 30% dos casos de fissura de lábio com ou sem envolvimento do palato (FL/P) e 50% dos casos com FP são considerados sindrômicos (Jugessur, Farlie e Kilpatrick 2009 e Stuppia et al 2011).

A etiologia das fissuras orofaciais é complexa. Elas podem ser causadas por fatores genéticos, ambientais ou por interação complexa entre ambos (Lidral, Moreno e Bullard 2008, Johnson et al 2011a, Stuppia et al 2011 e Rahimov, Jugessur e Murray 2012). Fogh-Andersen, em seu trabalho clássico de 1942, foi o primeiro a caracterizar os fatores genéticos das fissuras orais através de análise de segregação nas famílias afetadas. Tendo como base os achados genéticos e embriológicos da fissura orofacial, o autor considerou que a fissura de lábio (FL),

com ou sem envolvimento do palato (FL/P) é distinta da fissura de palato (FP) sem envolvimento do lábio. Ambas as formas da fissura tem influência do fator genético. A fissura orofacial não sindrômica mostra etiologia multifatorial onde o *background* genético de suscetibilidade interage com fatores ambientais para resultar no fenótipo. As fissuras orofaciais sindrômicas, em muitos casos, são decorrentes de alterações cromossômicas ou de gene único (monogênica). Em algumas situações têm sido observada a ocorrência de FL/P e FP segregando em uma mesma família na qual um único alelo de uma forma autossômica dominante de fissura está presente, sugerindo uma sobreposição etiológica entre elas. A ocorrência de ambas as fissuras em uma mesma família tem sido denominada de “fissura mista” e, essa é mais bem representada em formas sindrômicas, tais como as causadas por mutações nos genes *IRF6*, *MSX1* e *FGFR1* (Jehee et al 2009, Jugessur, Farlie e Kilpatrick 2009, Stuppia et al 2011 e Rahimov, Jugessur e Murray 2012).

Atualmente, mais de 400 síndromes, cuja fissura orofacial faz parte do espectro clínico, têm sido descritas no catálogo de doenças mendelianas OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>). Dentre as síndromes mais frequentes, destacam-se a síndrome de Van der Woude (OMIM 119300), síndrome de Stickler (OMIM108300), síndrome de velocardiofacial (OMIM 192430), a síndrome EEC (síndrome displasia ectodérmica, fissura lábio/palato e ectrodactilia (OMIM 604292) e as condições com envolvimento do primeiro e segundo arcos faríngeos (1° e 2° arcos faríngeos) (Schutte e Murray 1999, Gorlin, Cohen e Hennekam 2001, Murray 2002, Jugessur e Murray 2005, Lidral, Moreno e Bullard, 2008, Jugessur, Farlie e Kilpatrick, 2009, Johns Hopkins University 2011c, 2011d, 2011e, 2012b e Johnson et al 2011a).

As condições com envolvimento do 1° e 2° arcos faríngeos são caracterizadas por combinação de deficiências de tecidos faciais, hipoplasia de face, de orelha (externa e média), de maxila e de mandíbula. Elas representam a segunda manifestação craniofacial mais comum depois das fissuras de lábio e de palato (Senggen et al 2011). Esse grupo inclui, principalmente, a sequência de Robin (isolada e sindrômica), o espectro oculoauriculovertebral (OMIM 147770, 164210) e as disostoses mandibulofaciais (DMFs) (154500; 301950; 604830; 610536, entre outros). A DMF representa um grupo de condições geneticamente heterogêneas, caracterizado principalmente por hipoplasia de arco zigomático, hipoplasia

mandibular e anomalias de orelhas. A associação da DMF às anomalias de membros constitui um grupo específico, geneticamente heterogêneo, denominado de disostose acrofacial, o qual inclui, principalmente, a síndrome de Nager (OMIM 154400), síndrome de Miller (OMIM 263750) e síndrome Richieri-Costa-Pereira (OMIM 268305) (Hedera, Toriello e Petty 2002, Zang et al 2010, Senggen et al 2011 e Johns Hopkins University 2011a, 2011b, 2011f, 2011g, 2011k, 2011l, 2012a, 2013c, 2013d).

Dentre as síndromes pertencentes ao grupo das DMFs, a síndrome de Treacher-Collins (STC; OMIM 154500, 613717 e 248390) é a mais frequente e a mais conhecida. Trata-se de uma condição autossômica dominante rara, com incidência de 1:50.000 nascidos. Clinicamente é caracterizada por hipoplasia de ossos faciais, principalmente, complexo zigomático, maxila e mandíbula, anomalias auriculares, fissura de palato e perda auditiva. Cerca de 40% dos casos tem histórico familiar positivo para a síndrome e, devido à expressividade fenotípica variável, membros de famílias com afetados podem ter manifestação clínica mínima da condição. Geneticamente a STC é considerada heterogênea, com cerca de 60% dos casos sendo causados por mutação heterozigota no gene *TCOF1*, localizado no cromossomo 5q32, o qual codifica uma fosforoproteína nuclear de baixa complexidade e rica em serina-alanina (Dixon, Trainor e Dixon 2007, Jugessur, Farlie e Kilpatrick 2009, Passos-Bueno, Ornelas e Fanganiello 2009, Trainor 2010, Johns Hopkins University 2011b, 2013b, 2013f e Johnson et al 2011a). Recentemente tem sido demonstrado que o fenótipo de STC pode também resultar de mutações heterozigotas nos genes *POLR1D* (13q12. 2) e *POLR1C* (6p21.1) (Dauwerse et al 2011).

Todas as outras DMFs conhecidas são raras e encontra-se em fase inicial de delineamento. Incluem a DMF tipo Toriello (OMIM 301950), DMF tipo Bauru (OMIM 604830), DMF com macrobléfaro e macrostomia (OMIM 602562), DMF com ptose palpebral (OMIM 608257), DMF tipo Guion-Almeida (OMIM 610536), DMF com coloboma de pálpebra inferior e fissura de palato (Stevenson et al 2007) e DMF com coloboma de pálpebra inferior, fissura de palato e alopecia (Zechi-Ceide et al 2010 e Johns Hopkins University 2011i, 2011j, 2011k, 2011l, 2013d). Devido ao número reduzido de casos, algumas dessas síndromes são menos delineadas e suas etiologias genéticas permanecem desconhecidas. Atualmente, a utilização de

metodologias mais avançadas para análise de variação do número de cópias ou de polimorfismos (*array Comparative Genomic Hybridization* (aCGH) e *array Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) e sequenciamento de todos os éxons ao longo do genoma (exoma) tem permitido identificar genes causadores de alguma dessas condições. Dentre elas, as síndromes DMF tipo Guion-Almeida (OMIM 610536) causada por mutação heterozigota no gene *EFTUD2* (17q21) (Lines et al 2012), a síndrome auriculocondilar 1 (OMIM 602483) causada por mutações heterozigotas nos gene *GNAI3* (1p13.3) e síndrome auriculocondilar 2 (OMIM 614669) causada por mutações heterozigotas nos gene *PLCB4* (20p12.3) e com envolvimento no primeiro e segundo arco faríngeo (Rieder et al 2012). Essas novas tecnologias permitiram, ainda, identificar genes causadores de três das principais disostose acrofaciais: a síndrome de Miller (OMIM 263750) causada por mutação heterozigota composta no gene *DHODH* (Ng et al 2010), a síndrome de Nager (OMIM 154400) causada por mutação heterozigota no gene *SF3B4* (Bernier et al 2012 e Johns Hopkins University 2011a, 2011h, 2012c, 2013d, 2013e) e, mais recentemente, a síndrome Richieri-Costa-Pereira (OMIM 268305) causada por mutação na região não codificadora 5' do gene *EIF4A3* (Favaro et al 2012 e Johns Hopkins University 2012a).

Dentre as DMFs raras e de etiologia genética ainda desconhecida destaca-se a DMF tipo Bauru, objeto de estudo do presente trabalho. A DMF tipo Bauru (OMIM 604830) foi descrita por Marçano e Richieri-Costa em 1998, em uma família brasileira, pertencente à casuística do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP). Os autores descreveram 5 indivíduos afetados, distribuídos em 3 gerações, cujos principais sinais clínicos incluíram: hipoplasia malar, fissura de lábio com ou sem fissura de palato, micrognatia, fendas palpebrais inclinadas para baixo e anomalia auricular. A distribuição dos casos afetados na família e a manifestação clínica levaram os autores a considerarem herança autossômica dominante com penetrância completa e expressividade variável. Posteriormente, Zechi-Ceide e Guion-Almeida (1999) descreveram uma menina com sinais clínicos compatíveis com DFM tipo Bauru. De acordo com os autores, a ausência de outros casos na família da paciente por eles descrita sugeriu a ocorrência de uma mutação nova em gene autossômico dominante. Levantamento de dados do cadastro informatizado da Divisão de

Sindromologia do HRAC-USP, Bauru mostrou que além dos 6 casos já publicados, há outros 11 casos novos (incluindo mais um membro da família original) com diagnóstico de DMF tipo Bauru. Considerando a raridade dessa síndrome e o estágio inicial de seu delineamento sindrômico viu-se a necessidade de avaliar esse grupo de indivíduos sob o aspecto genético-clínico a fim de refinar o fenótipo e, com isso, expandir o conhecimento das alterações craniofaciais presentes, o qual poderá auxiliar profissionais de áreas co-relacionadas na conduta terapêutica e, ainda, contribuir com o conhecimento da etiologia genética dessa condição (Johns Hopkins University 2011k).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS DA FACE

O desenvolvimento das estruturas craniofaciais é um processo complexo, intrincado e de múltiplas etapas. Esse processo envolve inúmeras interações indutivas, as quais controlam o desenvolvimento neural e da crista neural, sendo seguidas por uma série de interações epitélio-mesenquimais, temporo-espacialmente contínuas, as quais controlam a iniciação, a movimentação e a diferenciação de várias populações de células embriônicas, resultando no correto crescimento, modelamento e integração de tecidos para a formação da face (Francis-West, Robson e Evans 2003 e Evans e Francis-West 2005).

O desenvolvimento pré-natal é dividido em três fases sucessivas. As duas primeiras, quando combinadas, constituem o estágio embrionário, e a terceira o estágio fetal. A primeira fase começa na fertilização e compreende as primeiras quatro semanas de desenvolvimento. Essa fase envolve a proliferação e migração celular, com alguma diferenciação de populações celulares. A segunda fase compreende as próximas quatro semanas do desenvolvimento e é caracterizada predominantemente pela diferenciação de todas as principais estruturas internas e externas (morfogênese), denominado estágio embrionário. Do final da segunda fase até o parto, o desenvolvimento adicional é predominantemente uma questão de crescimento e maturação, e o embrião é chamado de feto (Ten Cate e Nanci 2003).

Logo após a fecundação o zigoto sofre sucessivas divisões celulares (clivagem), resultando em várias células menores as quais são chamadas de blastômeros. No estágio de 12 a 32 blastômeros, o agrupamento de células é chamado de **mórula**. Por volta do quarto dia após a fecundação, a mórula alcança o útero e, surge em seu interior um espaço preenchido por fluído da cavidade uterina, denominada de cavidade blastocística. O fluído aumenta na cavidade blastocística e separa os blastômeros em duas partes: o trofoblasto (delgada camada celular externa que formará a parte embrionária da placenta) e a massa celular interna (grupo de blastômeros que darão origem ao embrião). Durante este estágio do

desenvolvimento o conceito é chamado de **blastocisto** e sua implantação no útero está completa no fim da segunda semana (Moore e Persaud 2008). O blastocisto implantado se desenvolve e o número aumentado de células forma o **disco embrionário bilaminar**, o qual é formado pelo epiblasto (composto de células colunares) e hipoblasto (composto de células cubóides) (Bath-Balogh e Fehrenbach, 2008 e Moore e Persaud 2008). Para que o blastocisto recém-implantado se torne embrião são necessários processos fisiológicos específicos tais como, indução, proliferação, diferenciação, morfogênese e maturação. O processo de **indução** está relacionado a interações celulares que desencadeiam o desenvolvimento de estruturas específicas. Falhas neste processo podem causar um comprometimento na formação de estruturas embriológicas. O processo de **proliferação** diz respeito ao crescimento celular controlado, presente em grande parte do período de desenvolvimento embrionário. No processo de **diferenciação**, ocorrem alterações específicas na estrutura e na função de diferentes células embrionárias (geneticamente idênticas) as quais darão início ao processo de modelamento do embrião. Na **morfogênese** ocorre o desenvolvimento da estrutura ou da forma de um tecido específico, a partir da migração e de interação indutiva das células embrionárias. O processo fisiológico da **maturação** de um tecido ou órgão inicia-se no período embrionário e permanece até o final do período fetal, envolvendo os processos de proliferação, diferenciação e morfogênese (Bath-Balogh e Fehrenbach 2008).

No 14^o dia o embrião ainda tem a forma de disco embrionário bilaminar, mas as células hipoblásticas, agora colunares, formam uma área circular espessa denominada de **placa precordial**, que indica o futuro local da boca e um importante organizador da região da cabeça (Moore e Persaud 2008). Durante a terceira semana inicia-se a **gastrulação**, a qual é o processo formativo das três camadas precursoras de todos os tecidos embrionários e o início da **morfogênese**. Nesta fase, o disco embrionário bilaminar é, então, transformado em **disco embrionário trilaminar**, composto por 3 camadas germinativas: a ectoderme, a mesoderme e a endoderme. É nesse período que a orientação axial é estabelecida no embrião (Moore e Persaud 2008). A gastrulação inicia-se a partir da formação da **linha primitiva** na superfície do epiblasto do disco embrionário. A linha primitiva resulta da proliferação e migração de células do epiblasto. Enquanto a linha primitiva se

alonga pela adição de células na extremidade caudal, a extremidade cranial prolifera e forma o **nó primitivo**. Pouco depois do aparecimento da linha primitiva, células epiblasticas abandonam sua superfície profunda e formam o mesênquima. Algumas células mesenquimais que ingressaram através da linha primitiva, formando células do mesoderma, migram cefalicamente do nó e da fosseta primitiva formando um cordão celular mediano, denominado de **processo notocordal**. O processo notocordal cresce cefalicamente entre o ectoderma e o endoderma até alcançar a **placa précordal**. O alongamento do processo notocordal pela invaginação de células da fosseta primitiva se estende para dentro do processo notocordal formando o **canal notocordal**. O processo notocordal é agora um tubo celular que se estende cefalicamente do nó primitivo até a placa précordal. O assoalho do processo notocordal funde-se com o endoderma embrionário subjacente, as camadas fundidas sofrem uma degeneração gradual resultando na formação de aberturas no assoalho do processo notocordal, permitindo a comunicação do canal notocordal com o saco vitelíneo. As aberturas convergem rapidamente e o assoalho do canal notocordal desaparece, o remanescente do processo notocordal forma a **placa notocordal**. Iniciando pela extremidade cefálica do embrião, as células da notocorda proliferam e a placa notocordal se dobra formando a **notocorda**. A notocorda em desenvolvimento induz o ectoderma a espessar-se para formar a **placa neural** (Moore e Persaud 2008). As células localizadas entre a superfície e o ectoderma da margem dorsal da placa neural, região denominada de **borda da placa neural**, são denominadas de células da crista neural. As células da crista neural são células pluripotentes e capazes de migrarem por longas distâncias para formar diferentes tipos celulares, incluindo células de cartilagem, ossos, tendões, tecido conjuntivo, neurônios sensitivos, glia, melanócitos, e muitos outros tipos celulares e tecidos. (Dixon et al 2006, Trainor 2010, Cordero et al 2011 e Senggen et al 2011). Na região da cabeça, células crista neural cranial exibem uma capacidade única de se diferenciar em cartilagem e osso, reforçando sua importância fundamental para a evolução craniofacial dos vertebrados (Dixon et al 2006).

No final da terceira e início de quarta semana de gestação, o prosencéfalo aumenta e empurra o ectoderme sobrejacente para frente e lateralmente, gerando o processo frontonasal. A ampliação do cérebro e do processo frontonasal contribui

para uma invaginação revestida de ectoderma, chamada estomodeu (boca primitiva). A proeminência frontonasal dá origem à porção média e superior face, compreendendo a região entre a testa e o lábio superior. Ao final da quarta semana ocorre espessamento do ectoderma superficial na porção ínfero-lateral do processo frontonasal para formar os placóides nasais, os quais são os primórdios do nariz e das cavidades nasais. O mesênquima das margens dos placóides se prolifera, produzindo elevações em forma de ferradura, as quais denominadas de processos nasais mediais (porção mediana) e laterais (porção lateral) (Figura 2). (Bath-Balogh e Fehrenbach 2008, Moore e Persaud 2008, Dixon et al 2011 e Johnson et al 2011a). Ainda, durante a 4ª semana de gestação, a migração das células da crista neural para a região da cabeça e pescoço, dá início ao desenvolvimento dos 1º e 2º arcos faríngeos (Moore e Persaud 2008). O crescimento mesenquimal no primeiro arco faríngeo produz, em primeiro lugar, o processo maxilar e mandibular, que crescem rapidamente, na lateral da futura face (Som e Naidich 2013a). O estomodeu é agora cercado pelo processo frontonasal, pelo par de processos maxilares e, inferiormente, pelo par de processos mandibulares (Figuras 1 e 2) (Moore e Persaud 2008, Rahimov, Jugessur e Murray 2012 e Som e Naidich 2013a). No primeiro arco faríngeo, durante a quarta e quinta semanas, os processos mandibulares aumentam gradualmente e se fundem na linha média, formando a mandíbula e o lábio inferior (Moore e Persaud 2008). Ainda por volta da quarta semana observa-se seis massas nodulares de origem mesenquimal (proeminências auriculares) no final dorsal do primeiro e segundo arcos faríngeos. Essas proeminências gradativamente vão se fundindo para formar a orelha externa (Moore e Persaud 2008 e Senggen et al 2011). Entre a quinta e oitava semanas, as células da crista neural e do primeiro arco faríngeo dão origem a hastes cartilaginosas, direita e esquerda, chamadas **cartilagens de Meckel**. Parte da cartilagem de Meckel participa da formação da mandíbula formando núcleos em torno dos quais se desenvolve os ossos membranosos mandibular (um de cada lado). Parte da cartilagem de Meckel participa, ainda, da formação dos ossículos da orelha média. O **mento** marca a linha média de fusão dos 2 processos mandibulares (Som e Naidich 2013a).

A face média se desenvolve durante a quinta semana de gestação. Enquanto a porção olfatória do saco nasal (futura cavidade nasal) está sendo

desenvolvida, o processo maxilar cresce medialmente. Este crescimento medial resulta no deslocamento medial do saco nasal. Nesse momento ocorre também a expansão ventrolateral de cada processo nasal, resultando na compressão de cada saco nasal, resultando em abertura em forma de fenda. Durante a sexta e sétima semanas ocorre alargamento do processo nasal medial os quais se fundem para formar o segmento intermaxilar, o qual será a base para a formação do palato primário. Subsequentemente, o segmento intermaxilar se funde lateralmente com as proeminências maxilares, completando a formação do lábio superior (Rahimov, Jugessur e Murray 2012). O desenvolvimento das estruturas faciais é mediado pela interação do mesênquima epitelial e depende de alta variação de sinalizadores moleculares, incluindo fatores de crescimento de fibroblasto (FGFs), proteínas ósseas morfogênicas (BMP) e fatores transformadores de crescimento (TGFs) e, ainda, de vários fatores de transcrição dentre eles o *msh homeobox (MSX)*, *distal-less homeobox (DLX)*, o *par box (PAX)* e genes das famílias T-Box (*TBX*) (Rahimov, Jugessur e Murray 2012 e Som e Naidich 2013a).

Entre a sexta e décima segunda semana de gestação ocorre a formação do palato secundário. No final da sexta semana ocorre uma projeção do mesênquima medial dos processos maxilares dando origem aos processos palatinos laterais. Inicialmente, os processos palatinos laterais crescem inferiormente entre o desenvolvimento da língua e do alvéolo. Com o alongamento da maxila e da mandíbula a língua é puxada para baixo. Durante a sétima e oitava semana, ocorre a horizontalização das lâminas palatinas acima da língua. Após o primeiro contato entre as lâminas palatinas, essas são cobertas por um epitélio homogêneo. O epitélio da borda de cada lâmina palatina facilita a fusão das lâminas, formando o palato secundário. As duas lâminas palatinas também se fundem com o palato primário. O ponto de fusão das duas lâminas palatinas secundárias com o palato primário é marcado no adulto pelo forame incisivo. A formação do palato secundário se completa por volta da décima segunda semana de gestação (Moore e Persaud 2008 e Som e Haidich 2013b).

Fonte: Modificado de Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: early face and lateral nasal cavities. AJNR Am J Neuroradiol. 2013a Mar 14. [Epub ahead of print]

Figura 1 - Vista anterior e lateral de ilustração do embrião após a quarta semana. **(A)** estomodeu com a membrana orofaríngea abaixo do desenvolvimento do processo frontonasal, processo maxilar e processo mandibular. **(B)** abertura da membrana orofaríngea (quinta semana), placóide óptico e placóide auditivo.

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

Figura 2 - Note **(A)** a proeminência frontonasal, o par de processos maxilares e o par de processos mandibulares ao redor da cavidade oral na quarta semana do desenvolvimento embrionário. **(B)** Na quinta semana, note os processos nasais mediais e laterais que formarão a fosseta ou saco nasal.

Durante o período fetal precoce, o nariz é plano, a mandíbula pequena e as órbitas lateralmente posicionadas. Com o alargamento do cérebro, a calota craniana se expande lateralmente fazendo com que as órbitas se desloquem para frente da face, a mandíbula se alonga e cresce para baixo elevando os óstios dos canais auditivos externos. Logo no início do período fetal, o estomodeu prolonga-se através de quase toda a largura da face embrionário, mas na sétima a oitava semanas, o

crescimento diferencial dos elementos faciais traz os olhos, as partes laterais da maxila e da mandíbula para a região frontal. Embora a expansão da abóbada craniana faça a boca parecer pequena, é a formação das bochechas por fusão progressiva do maxilar com os processos mandibulares nos ângulos laterais que reduzem o tamanho da boca (Figura 3) (Bath-Balogh e Fehrenbach 2008 e Som e Haidich 2013b).

Fonte: Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood. JNR Am J Neuroradiol. 2013b Mar 14. [Epub ahead of print]

Figura 3 - Ilustração de vista oblíqua do último estágio da face fetal mostrando a contribuição dos vários processos faciais. A região em verde indica o processo frontonasal; a região em amarelo indica os processos nasais; a região em azul os processos mandibulares.

Defeitos de formação de células da crista neural, proliferação, migração e/ou diferenciação são considerados responsáveis por anomalias craniofaciais, que constituem até um terço de todas as anomalias congênitas. Portanto, é fundamental entender os mecanismos que regulam cada fase do desenvolvimento de células da crista neural para compreender a etiologia precisa das anomalias craniofaciais (Dixon et al 2006, Passos-Bueno, Ornelas e Fanganiello 2009, Trainor 2010 e Cordero et al 2011). As síndromes de primeiro e segundo arcos faríngeos manifestam-se como combinações de tecidos deficientes e hipoplasia de face, orelha externa e arcos maxilar e mandibular (Senggen et al 2011).

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS DMF TIPO BAURU

O probando da família descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998) foi uma menina, nascida em 1995 e avaliada aos 2 meses de idade. Clinicamente apresentava FLP associada a fendas palpebrais inclinadas para baixo, hipoplasia malar, micrognatia, orelhas posteriormente rodadas com tragus e lóbulos hipoplásicos e desenvolvimento neuropsicomotor normal. A mãe do probando (Paciente 2), nascida em 1964, apresentou fissura palpebral oblíqua para baixo, hipoplasia malar, FL, micrognatia, hipoplasia de tragus e de lóbulo de orelha e desenvolvimento neuropsicomotor normal. Levantamento da história familiar mostrou outros dois casos de fissura na família, sendo: uma tia materna do probando (Paciente 3), nascida em 1973, com fissura palpebral oblíqua para baixo, acentuada hipoplasia malar, FLP, micrognatia, orelhas anômalas e desenvolvimento neuropsicomotor normal e, um tio materno do probando (Paciente 4), nascido em 1962, avaliado por meio de documentação fotográfica, com fácies semelhante aos familiares afetados, acentuada hipoplasia malar, FLP, micrognatia e orelhas anômalas. Seu desenvolvimento neuropsicomotor foi referido como normal. A avó materna do probando (Paciente 5), nascida em 1939, também avaliada por meio de documentação fotográfica, apresentava fissura palpebral oblíqua para baixo, acentuada hipoplasia malar, micrognatia e orelhas anômalas.

Posteriormente, Zechi-Ceide e Guion-Almeida (1999), descreveram um outro caso com sinais clínicos compatíveis com a nova síndrome descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998). Tratava-se de uma menina, filha de um casal jovem, não consanguíneo e clinicamente normal. Fissura palpebral oblíqua para baixo, ponte nasal alta, sequência de Robin com micrognatia grave e hipoplasia de tragus e de lóbulo da orelha foram observados e, os autores consideraram o diagnóstico de DMF tipo Bauru devido à similaridade existente entre o quadro clínico dessa paciente com o da avó maternal do probando descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998).

2.3 OUTRAS CONDIÇÕES COM ENVOLVIMENTO DE PRIMEIRO E SEGUNDO ARCO FARÍNGEOS, SOBREPOSTOS COM DMF TIPO BAURU

2.3.1 Síndrome de Treacher-Collins

A síndrome de Treacher-Collins é a condição mais comum no grupo das DMFs, tendo sido inicialmente reconhecida como síndrome em 1900 por Treacher Collins e, posteriormente, classificada como disostose mandibulofacial por Franceschetti e Klein em 1949 (van Gijn, Tucker e Couborne 2012). Trata-se de uma condição genética com herança autossômica dominante, caracterizada por hipoplasia bilateral de ossos faciais, afetando particularmente a mandíbula (78%) e o complexo zigomático (81%) (Jones et al 2008, Trainor, Dixon e Dixon 2009 e Dauwerse et al 2011). Clinicamente é caracterizada por fendas palpebrais inclinadas para baixo, coloboma na pálpebra inferior, hipoplasia de arco zigomático, micrognatia, FP, anomalias auriculares, ausência de conduto auditivo, perda auditiva condutiva e sensorineural em alguns casos. Outros sinais clínicos descritos incluem microcefalia, atraso no desenvolvimento e deficiência intelectual (Dixon e Dixon 2004, Trainor 2010 e Schlump et al 2012).

Cerca de 90% dos casos de STC resultam de mutação heterozigota no gene *TCOF1*, localizado no cromossomo 5q32, o qual codifica a proteína *treacle* (Dixon et al 2006 e Dauwerse et al 2011). As mutações são distribuídas ao longo de toda região codificadora do gene *TCOF1*, havendo um “ponto quente” (*hot spot*) para mutação no éxon 24 (c.4366-4370delGAAAA), presente em cerca de 17-19% dos casos de STC (Splendore et al 2005, Conte et al 2011). Mais de 130 mutações no gene *TCOF1* foram descritas em indivíduos com STC (Splendore et al 2005, Passo-Bueno, Ornelas e Fanganiello 2009, Conte et al 2011 e Bauer et al 2013), sendo a grande maioria pequenas deleções e duplicações (85%), as quais resultam em código de parada prematuro, levando à haploinsuficiência da proteína *treacle* (Passo-Bueno, Ornelas e Fanganiello 2009, Trainor, Dixon e Dixon 2009 e Conte et al 2011). Dixon et al (2000) demonstraram, por meio de modelo animal, que a haploinsuficiência do *Tcof1* em camundongos resulta em anomalias craniofaciais maiores, incluindo exencefalia, microcefalia, anoftalmia, hipoplasia das regiões frontonasal e maxilar, hipoplasia arco zigomático, agenesia de

estruturas nasais, hipoplasia mandibular, fissura de palato, anomalias de orelha média e dificuldades respiratórias e alimentares. Os fenótipos observados nos camundongos mostraram similaridade à forma mais grave da STC em humanos, porém sinais clínicos tais como exencefalia, microcefalia e anoftalmia não têm sido observadas nesse último. A haploinsuficiência da proteína *treacle*, tem sido considerada o mecanismo patogênético da STC. Essa, leva à insuficiência da biogênese dos ribossomos, causando redução da proliferação celular, aumento da apoptose neuroepitelial e deficiência na formação e migração das células da crista neural cefálica (Dixon et al 2000, 2006, Passos-Bueno, Ornelas e Fanganiello 2009 e Trainor 2010).

Em humanos, a penetrância das mutações no gene *TCOF1* é alta e as manifestações clínicas, extremamente variáveis, tanto intra quanto interfamiliar, variando desde casos com grave malformação facial (Dauwerse et al 2011, Schlump et al 2012 e Bauer et al 2013) a casos clinicamente normais (Dixon et al 2000 e Trainor, Dixon e Dixon 2009). A variabilidade clínica pode dificultar o diagnóstico, principalmente em casos com manifestações clínicas mais leves. Em famílias com histórico familiar de STC, a análise molecular do gene *TCOF1* tem auxiliado no diagnóstico pré e pós-natal, principalmente nos casos em que um dos pais, aparentemente normal, apresenta mutação nesse gene. O diagnóstico molecular, nessas famílias, permite o aconselhamento genético adequado, uma vez que a presença da mutação confere risco de recorrência alto (50%) para os indivíduos afetados (Dixon, Trainor e Dixon 2007).

Mais recentemente, tem sido demonstrada heterogeneidade genética na STC (OMIM 248390; OMIM 613717). Dauwerse et al (2011) identificou alteração heterozigota no gene *POLR1D* (13q12.2), o qual codifica uma subunidade da RNA polimerase I e III, em 21 indivíduos com fenótipo típico ou sobrepostos à STC e sem mutação no gene *TCOF1*. Os autores identificaram, ainda, mutação heterozigota no gene *POLR1C* (6p21.1) em outros 3 indivíduos, os quais também apresentaram fenótipo típico ou sobrepostos à STC, denominadas respectivamente STC 2 e STC 3 (OMIM 613717 e 24839) (Johns Hopkins University 2013a, 2013b).

2.3.2 DMF Tipo Toriello

A DMF tipo Toriello foi descrita inicialmente por Toriello et al (1985) em três indivíduos do gênero masculino pertencentes a mesma família (dois irmãos e um primo materno em primeiro grau) com uma combinação de sinais clínicos que incluiu: microcefalia, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, base nasal larga, hipoplasia malar, micrognatia, palato ogival, orelhas com implantação baixa e proeminentes e perda auditiva mista. Outros sinais clínicos, tais como dermóide epibulbar, fistula pré-auricular, anomalia cardíaca, criptorquidia e dificuldade de aprendizagem também foram observados. Devido ao padrão de recorrência, os autores consideraram que a síndrome poderia ser causada tanto por gene recessivo ligada ao X quanto por gene autossômico recessivo. Posteriormente, Zelante et al (1993) descreveram outro caso, também do gênero masculino, filho de pais normais e não consanguíneos, com padrão facial similar ao observado nos pacientes descritos por Toriello et al (1985). Posteriormente Puri e Phadke (2002) descreveram um outro indivíduo, também do gênero masculino, com sinais clínicos compatíveis com diagnóstico de DMF tipo Toriello e pectus excavatum.

2.3.3 Disostose Mandibulofacial tipo Guion-Almeida (DMFGA)

A DMFGA foi inicialmente descrita por Guion-Almeida et al (2006) em 4 indivíduos brasileiros (3 meninos e uma menina). É caracterizada principalmente por déficit pôndero-estatural, microtrigonocefalia, hipoplasia de arco zigomático, micrognatia acentuada, fissura de palato/sequência Robin, disostose mandibulofacial, orelhas pequenas e proeminentes com anomalias de hélice, anti-hélice, tragus e lobo, apêndice pré-auricular, atraso importante no desenvolvimento neuropsicomotor, atraso na aquisição da fala e atraso de linguagem. Posteriormente, Guion-Almeida et al (2009) descreveram outros dois casos com essa condição, sendo um menino e sua mãe, com provável herança autossômica dominante, no entanto, herança recessiva ligada ao X não pode ser excluída. A mãe do probando apresentou, além dos sinais clínicos faciais característicos da condição, assimetria mandibular e dermóide epibulbar. Foi referida como tendo atraso motor leve e

dificuldade de aprendizagem. Assimetria de ramo mandibular também foi observada no probando, que tinha grave atraso cognitivo e de desenvolvimento da linguagem. De acordo com os autores, a presença de assimetria facial e dermóide epibulbar nesse caso familiar, indicou sobreposição clínica da DMFGA com o espectro oculoauriculovertebral (OMIM 141400 e 164210) (Johns Hopkins University 2011f, 2011g).

Wieczoreck et al (2009) descreveram três pacientes, não relacionados, com microcefalia, microtia com apêndice pre-auricular e facial, atresia de coana e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Análise dos genes *TCOF1*, *CHD7* e *HOXA2* não identificou nenhuma mutação. Os autores compararam os sinais clínicos dos seus pacientes com aqueles apresentados pelos pacientes descritos por Guion-Almeida et al (2006) e concluíram que, apesar dos seus pacientes apresentarem padrão facial e orelhas similares os dos pacientes descrito por Guion-Almeida et al (2006), a presença de atresia de coanas e a ausência de baixa estatura em seus pacientes os diferiam da DMFGA. No entanto, os autores não excluíram a possibilidade de ambos os grupos pertencerem ao espectro clínico da mesma DMF.

Mais recentemente, Lines et al (2012) realizaram estudo molecular, utilizando tecnologias avançadas (análise do número de cópia do genoma e exoma), em 12 indivíduos com DMFGA, incluindo os Paciente 1 e 2 descritos por Guion-Almeida e Pacientes 1, 2 e 3 descritos por Wieczoreck et al (2009). Os autores encontraram mutações heterozigotas ou deleções do gene *EFTUD2* (17q21.31) em todos os 12 indivíduos estudados. Os autores concluíram que a haploinsuficiência do gene *EFTUD2* é responsável pela DMFGA. Mutações heterozigotas no gene *EFTUD2* foram observadas em outros 6 pacientes com diagnóstico de DMFGA ou com sobreposição clínica com essa síndrome (Bernier et al 2012, Need et al 2012 e Luquetti et al 2013).

2.3.4 DMF com macrobléfaro e macrostomia

A DMF com macrobléfaro e macrostomia foi descrita por Verloes e Lesenfants (1997) em uma menina de 7 anos de idade, cujo quadro clínico foi caracterizado por grave hipertelorismo, fendas palpebrais inclinadas para baixo, ectrópio de pálpebra inferior, base nasal larga, filtro labial longo, macrostomia,

sobreposição dos dentes e micrognatia. Desenvolvimento neuropsicomotor foi normal e, anomalias de órgãos internos não foram observadas. De acordo com os autores, o quadro clínico presente nessa paciente representava uma nova síndrome dentro do grupo das DMFs.

2.3.5 DMF com ptose palpebral

A DMF com ptose palpebral foi descrita por Hedera, Toriello e Petty (2002), em uma família com 8 indivíduos afetados (distribuídos em 4 gerações). É caracterizada por DMF, ptose palpebral bilateral, hipoplasia de arco zigomático, micrognatia, má oclusão e anomalias de orelha com ausência de conduto auditivo. A distribuição dos casos afetados sugeriu herança autossômica dominante com expressividade variável. Estudo de ligação excluiu o gene *TCOF1*. Não há até o momento relato de casos similares na literatura pertinente.

2.3.6 DMF com coloboma de pálpebra inferior e fissura de palato

Stevenson et al (2007) descreveu uma menina com grave coloboma de pálpebra inferior, disostose mandibulofacial, hipoplasia mandibular, microtia bilateral com ausência de canal auditivo, FP, múltiplos frênulos orais, micrognatia e grave obstrução respiratória. Análise de mutação no gene *TCOF1* excluiu esse gene como candidato. O estudo citogenético mostrou translocação balanceada entre os cromossomos 2(q31.1) e 17(q24.3-25.1) e os autores consideraram a possibilidade do fenótipo ser causado por expressão anormal de genes do complexo *HOXD*, localizado na região 2q31.1.

2.3.7 DMF com coloboma de pálpebra inferior, fissura de palato e alopecia

Zechi-Ceide et al (2010) descreveram um menino brasileiro com DMF, alopecia, macrobléfaro com grave coloboma de pálpebra inferior, aparente

hipertelorismo ocular, fissura de palato, orelhas pequenas, proeminentes e com presença de tecido extra na região superior do hélice. De acordo com os autores, a presença de coloboma amplo de pálpebra inferior conferiu ao paciente um fenótipo facial atípico, o qual difere da STC, bem como de outras DMFs. Segundo os autores o fenótipo facial atípico do paciente, associado à perda auditiva e a membros normais, foi similar ao apresentado pelo caso descrito por Stevenson et al (2007). Alopecia, presente no indivíduo descrito por Zechi-Ceide (2010) não foi observada no caso descrito por Stevenson et al (2007). De acordo com Zechi-Ceide et al (2010), a associação de alopecia e atraso na erupção de dentes no indivíduo indicou o envolvimento da ectoderme nessa condição. Eles mencionaram ainda, que, devido à presença de alopecia, uma forma grave da síndrome de Johnson McMillin (OMIM 147770) (Cushman, Torres-Martinez e Weaver 2005 e Johns Hopkins University 2013a) poderia ser considerada. No entanto, os autores não excluíram a possibilidade de tratar-se de síndrome nova com DMF.

2.3.8 Síndrome Auriculocondilar

A síndrome auriculocondilar (SAC), descrita pela primeira vez por Jampol et al (1998), é uma rara desordem autossômica dominante de I e II arcos faríngeos caracterizada por bochechas proeminentes, microstomia, fissura de palato/sequência Robin, orelhas proeminentes e com conformação típica (entalhe no terço médio inferior da orelha, na junção com o lobo, anomalias de articulação temporomandibular com hipoplasia de côndilo mandibular e micrognatia (Jampol et al 1998, Guion-Almeida et al 2002 e Rieder et al 2012). Recorrência familiar indicou herança autossômica dominante com expressividade variável (Jampol et al 1998, Guion-Almeida et al 2002, Masotti et al 2008 e Rieder et al 2012). Análise de marcadores moleculares sugeriu ligação para o locus 1p21.1-q23.3 na família descrita por Guion-Almeida et al (2002) e Guion-Almeida et al (1999), no entanto, a exclusão da região candidata em outra família, indicou heterogeneidade genética (Masotti et al 2008).

Recentemente, Rieder et al (2012), realizaram exoma em 5 indivíduos não relacionados com diagnóstico de SAC. Com base nos dados gerados pelo exoma,

os autores identificaram 2 mutações missense no gene *PLCB4* (20p12.3-p12.2) em dois dos 5 probandos e uma mutação missense no gene *GNAI3* (1p13.3) em outros dois indivíduos. A metodologia empregada não permitiu encontrar nenhuma alteração genética relacionada ao fenótipo em um dos 5 probandos. Os autores realizaram, ainda, sequenciamento de *Sanger* do gene *PLCB4* em outras 3 famílias não relacionadas, com múltiplos indivíduos afetados e, encontraram outras 3 diferentes mutações missenses, nesse gene, segregando com o fenótipo. Os autores consideraram que os genes *PLCB4* e *GNAI3* estão relacionados com a etiologia da SAC (denominada síndrome Auriculocondilar 2), confirmando a heterogeneidade genética da condição. Posteriormente, Tavares et al (2012), por meio de exoma, encontraram uma nova mutação *missense* (p. Asn269Tyr) no gene *GNAI3* em uma família brasileira com SAC, a qual mostrou ligação para a região 1p21.1-q23.3 (Masotti et al 2008). A mutação segregou com o fenótipo na família e, de acordo com os autores, o estudo *in silico* do efeito dessa mutação na proteína codificada pelo gene *GNAI3* mostrou que ela aumenta a estabilidade de um ligante em uma região específica, diminuindo a dependência da molécula. Com base nessa informação, os autores sugeriram que essa mutação resulta em um ganho de função da proteína.

2.4 ESTUDO RADIOGRÁFICO EM CONDIÇÕES CLÍNICAS COM ENVOLVIMENTO DE ESTRUTURAS DERIVADAS DO 1° E 2° ARCOS FARÍNGEOS

As condições com envolvimento 1° e 2° arcos faríngeos incluem em seu espectro clínico hipoplasias de ossos da face, maxila, mandíbula e orelha. Diferentes modalidades têm sido utilizadas para avaliação dessas anomalias, incluindo radiografias cefalométricas laterais e anteroposteriores, ortopantomografias, tomografias computadorizadas (TC) e ressonância magnética (RM) (Vendramini-Pittoli 2010, Johnson et al 2011a e Senggen et al 2011).

Atualmente, um dos recursos mais utilizados para a avaliação de alterações faciais é a TC. De acordo com dados descritos na literatura, com auxílio da TC é possível observar alterações em estruturas ósseas incluindo mandíbula, maxila,

zigomático e parte escamosa do osso temporal, estruturas do 1° e 2° arcos faríngeos, além de alterações no músculo de expressão facial, no processo estilóide, osso hióide e também lesões maxilofaciais (Santos, Miyazaki e Cavalcanti 2003 e Nezarati e Aftimos 2007). A TC consiste em um método de diagnóstico por imagem, através de radiação X, que obterá reprodução de uma secção do corpo humano em qualquer um dos três planos do espaço, axial, sagital e coronal (Garib et al 2007). Sendo assim, permite a observação de todas as estruturas, em camadas, delimitando as irregularidades tridimensionalmente (3D). Há dois tipos principais de TC: a TC helicoidal (tradicional) e a TC de feixe cônico (*cone-beam computed tomography* - CBTC) (Figura 4). Ambos permitem a obtenção de imagens em cortes da região dentomaxilofacial por meio da utilização da radiação X. A TC de feixe cônico, no entanto, é realizada em um tomógrafo mais compacto, capaz de restringir o exame na região da cabeça e pescoço. A dose de radiação efetiva da TC *cone beam* varia de acordo com a marca comercial do aparelho e com as especificações técnicas, isto é, o campo de visão, também referido como FOV (*field of view*), o tempo de exposição, a miliamperagem e a quilovoltagem; selecionadas durante a tomada. De modo geral, a radiação emitida mostra-se significativamente reduzida quando comparada com TC helicoidal (Garib et al 2007, Davies et al 2012 e Scarfe et al 2012). A extensão da região a ser avaliada pode ser definida como cabeça inteira, região maxilo-mandibular, região maxilar ou região mandibular. O tempo do exame pode variar de 10 a 70 segundos, porém o tempo de exposição efetiva aos raios-X é bem menor variando de 3 a 6 segundos (Garib et al 2007). De acordo com Garib et al (2007) a radiação emitida pela TC de *cone beam* representa cerca de 1/6 da emitida pela TC tradicional (Garib et al 2007). Recentemente, Lorenzoni et al (2012), apresentaram dados referentes à dose de radiação emitida em diferentes procedimentos em diversos modelos de aparelhos de TC *cone beam*. A dose efetiva de radiação emitida pelo tomógrafo Next Generation i-Cat (o último modelo do aparelho de TC *cone beam* i-Cat) para o FOV de 23 cm (cabeça inteira) é de 74 μSv^* e para o FOV de 13 cm (região maxilo-mandibular) é de 87 μSv , de acordo com a ICRP (*International Commission on Radiological Protection*) 2007.

* Microsieverts é unidade de medida usada para avaliar os efeitos biológicos da radiação.

Fonte: Scarfe WC, Li Z, Aboelmaaty W, Scott AS, Farman AG. Maxillofacial *cone beam* computed tomography: essence, elements and steps to interpretation. Aust Dent J. 2012; 57:46-60.

Figura 4 - Esquema da esquerda ilustra a aquisição geométrica da imagem do aparelho de tomografia computadorizada *cone beam*; esquema da direita ilustra a aquisição geométrica da imagem do aparelho de tomografia convencional.

O aparelho de TC *cone beam* consiste de dois componentes principais: a fonte ou tubo de raios-X, que emite um feixe de raios-X em forma de cone, e um detector de raios-x, os quais são posicionados nos extremos opostos laterais da cabeça do paciente (Figura 5). O sistema tubo-detector do tomógrafo realiza um giro de 360 graus em torno da cabeça do paciente, o qual permanece na posição sentado. A cada grau de giro é adquirido uma imagem base, muito semelhante a uma telerradiografia (imagem bidimensional – 2D), sob diferentes ângulos ou perspectivas (Garib et al 2007 e De Vos, Casselman e Swennen 2009). Com o auxílio de software específico instalado em um computador acoplado ao tomógrafo é possível realizar a reconstrução multiplanar (imagens axiais, coronais, sagitais e oblíquas) das imagens geradas e, ainda, é possível gerar a imagem tridimensional (3D) da região avaliada. A qualidade das imagens de tecidos mineralizados obtidos por essa tecnologia é superior às fornecidas por aparelho de raios-X, o que tem levado ao seu uso na área ortodôntica (Santos, Miyazaki e Cavalcanti 2003, Garib et al 2007 e Scarfe et al 2012). A alta precisão e reprodutibilidade das medidas e a confiabilidade de pontos cefalométricos nas imagens de TC *cone beam* permitem uma análise mais fidedigna (Rossini et al 2011).

Figura 5 - Modelo atual do aparelho de Tomografia Computadorizada Cone Beam iCat Next Generation (<http://www.i-cat.com/products/i-cat-next-generation/>).

De acordo com Olszewski et al (2007), embora ambas as imagens 2D e 3D sejam adequadas para o diagnóstico de alterações nas medidas cefalométricas, as análises em 3D fornecem mais informações da estrutura analisada, uma vez que as estruturas anatômicas não ficam sobrepostas, melhorando a visibilidade dos pontos de referência na cefalometria e permitindo comparar os lados direito e esquerdo do crânio.

A obtenção da imagem em 3D da região craniofacial tem possibilitado, ainda, a avaliação mais apurada das estruturas craniofaciais, sendo indicativa na investigação de anomalias craniofaciais (Garib et al 2007 e Gribel et al 2011). Dados de literatura têm mostrado que, embora a utilização de TC seja amplamente utilizada para fins de diagnóstico e planificação do tratamento ortodôntico corretivo, há poucos dados relacionados à utilização desse recurso no delineamento síndrômico e no estabelecimento de condutas terapêuticas em indivíduos com condições envolvendo o 1º e 2º arcos faríngeos.

Vendramini-Pittoli (2010) em estudo desenvolvido na Divisão de Sindromologia do HRAC-USP investigou, por meio TC convencional, RX de ATM e RX pósterio-anterior, alterações de mandíbula, orelha média e côndilo mandibular em indivíduos com sinais clínicos compatíveis com espectro oculoauriculovertebral (EOAV; OMIM 141400; 164210) (Johns Hopkins University 2011f, 2011g). O autor encontrou alterações de mandíbula de gravidade variável, indo desde hipoplasia de

côndilo mandibular à agenesia de ramo mandibular; além de alterações de orelha média e interna. O estudo comparativo das diferentes técnicas mostrou resultado discrepante e, de acordo com o autor, a TC mostrou-se de eleição na avaliação das estruturas do côndilo mandibular de indivíduos com EOAV. Johnson et al (2011a) em um artigo de revisão sobre síndromes de primeiro e segundo arcos faríngeos mostram imagens de reconstrução em 2D e 3D de indivíduos com STC e SAC, nas quais foram observadas alterações estruturais de maxila e mandíbula. No indivíduo com STC os autores observaram hipoplasia/displasia do osso maxilar, hipoplasia do arco zigomático, hipoplasia mandibular, assimetria de côndilo mandibular, assimetria do processo coronóide e ausência de canal auditivo externo bilateralmente. Nos indivíduos com SAC os autores observaram alterações estruturais da mandíbula incluindo assimétrica/hipoplasia mandibular, ausência do processo condilar, hipoplasia de côndilo, alteração da articulação temporo-mandibular e fissura mandibular lateral. Senggen et al (2011), em estudo de revisão, avaliaram o papel de diferentes modalidades de exames por imagem, incluindo ortopantomografia, radiografias cefalométricas, anteroposterior e lateral, tomografia computadorizada e ressonância magnética, no diagnóstico de diferentes condições com envolvimento do 1° e 2° arcos faríngeos. De acordo com os autores as principais alterações observadas em indivíduos com STC são hipoplasia de ossos malares e hipoplasia do ramo e côndilo mandibular. De acordo com esses autores, a TC de ossos temporais tem evidenciado estenose e atresia de conduto auditivo externo, anomalias de ossículo de orelha média e alterações de orelha interna, tais como alterações de cóclea e curso anormal do canal do nervo facial. Os autores enfatizam a importância do uso sistemático de múltiplas modalidades de imagem para a classificação das condições com envolvimento do 1° e 2° arcos faríngeos, bem como, para planificação do tratamento ortodôntico corretivo e seguimento do tratamento.

Até o presente momento, não há dados registrados de alterações maxilares, mandibulares e de orelha média e interna em indivíduos com DFM tipo Bauru.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Refinar o fenótipo da síndrome disostose mandibulofacial tipo Bauru.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIO

- Caracterizar clinicamente uma amostra de indivíduos com DMF tipo Bauru;
- Investigar e caracterizar as alterações de mandíbula, maxila, arco zigomático e côndilo mandibular, presentes na amostra, por meio de avaliação radiológica.

4 PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODOS

4 PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Levantamento de dados do cadastro informatizado da Seção de Genética Clínica do HRAC-USP mostrou que 17 indivíduos (16 do gênero feminino e 1 do gênero masculino) tiveram diagnóstico de DMF tipo Bauru, o qual foi definido por geneticistas clínicos da referida Seção. O critério de diagnóstico utilizado foi apresentar hipoplasia mandibular associada à alteração de zigomático e aspecto facial típico (ponte nasal alta e hipoplasia malar). Dos 17 indivíduos cadastrados, dois foram excluídos deste estudo devido à alta hospitalar, incluindo o de gênero masculino (Paciente 4) (Marçano e Richieri-Costa 1998) e outros cinco foram excluídos, devido às faltas recorrentes. Dentre os 10 indivíduos incluídos nesse estudo, 4 pertenciam à família originalmente descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998), sendo 3 casos previamente publicados (Paciente 1, Paciente 2 e Paciente 3) e um caso novo (gênero feminino). Durante as reavaliações clínicas dos indivíduos pertencentes a essa família foi possível avaliar o indivíduo II-2, da família publicada por Marçano e Richieri-Costa (1998), inicialmente considerado não afetado. Apesar de não apresentar fissura orofacial, os sinais clínicos presentes nesse indivíduo preencheram o critério de diagnóstico de DMF tipo Bauru e, portanto, ele foi incluído nesse estudo (Caso 5) totalizando, assim, 11 indivíduos.

Todos os indivíduos e/ou responsáveis foram informados dos objetivos desse estudo e somente foram incluídos após concordarem em participar do mesmo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 Avaliação genético-clínico

Conforme estabelecido na casuística, os indivíduos com diagnóstico de DMF tipo Bauru que retornaram ao Hospital em consultas de rotina, durante a vigência

desse estudo foram avaliados sob o aspecto genético-clínico para preenchimento do protocolo de pesquisa específico (Anexo 3).

As avaliações genético-clínicas foram realizadas pela pesquisadora sob supervisão da orientadora Dra. Roseli M. Zechi-Ceide e da colaboradora desse estudo Dra. Maria Leine Guion-Almeida. Essas incluíram avaliação física e obtenção de dados individuais por meio de entrevista com paciente e/ou responsáveis.

Na avaliação física foram considerados dados antropométricos, presença de outras anomalias, resultados de exames complementares (RX de membros e/ou coluna vertebral, cariótipo, ecocardiograma, entre outros) e de avaliações de outras especialidades obtidos por meio da análise de prontuário do paciente e/ou por meio de laudos.

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 descrição das anomalias presentes foi utilizada a nomenclatura definida pelo Grupo Internacional de Trabalho, conforme descrito na coletânea de artigos sobre elementos da morfologia, publicado em edição especial do *American Journal Medical Genetics* em 2009 (Allanson et al 2009a, Allanson et al 2009b, Biesecker et al 2009, Carey et al 2009, Hall et al 2009, Hennekam et al 2009 e Hunter et al 2009).

Para a coleta de dados individuais, as seguintes informações foram consideradas: data de nascimento, gênero, idade dos pais na época da concepção, tempo de gestação, intercorrências gestacionais (uso de substâncias químicas, exposição à radiação, traumas físicos e psíquicos, doenças crônicas e/ou infecciosas, etc.), condições perinatais, levantamento do histórico familiar de pelo menos três gerações (consanguinidade, recorrência e presença de outras anomalias).

4.2.2 Avaliação por imagem

A avaliação por imagem, incluindo exames de RX e TC de crânio (TC helicoidal e TC *cone beam*) foi realizada com a finalidade de avaliar a presença de alterações maxilares, de arcos zigomáticos, mandibulares, de côndilos, e outras alterações de 1° e 2° arcos faríngeos. Para evitar excesso de radiação, os exames já existentes foram considerados e, somente foram solicitados novos exames quando indicado pela ortodontista Profa. Dra. Daniela Gamba Garib, colaboradora desse estudo.

4.2.2.1 Avaliação de exames de raios-X

Para os indivíduos com idade inferior a nove anos que ainda não tinham realizado avaliação radiológica foi solicitado telerradiografia digital em norma lateral para a realização da cefalometria, por orientação do Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC-USP. O exame foi realizado por profissional da área de radiologia, utilizando o Cefalostato Kodak 8000C (60-90kV, 2-15mA, tempo de exposição 0,1-3,2 segundos; Eastman Kodak Company, Espanha) no Setor de Diagnóstico Bucal do HRAC/USP.

4.2.2.2 Tomografia Computadorizada Cone Beam (TCCB)

Para os indivíduos acima de nove anos que ainda não tinham realizado avaliação radiológica, ou que o exame realizado não foi conclusivo e, necessitavam do exame para fins terapêuticos foi realizada a TCCB, sob responsabilidade da ortodontista Dra. Daniela Gamba Garib. A TC *cone beam* foi realizada somente após a concordância do paciente ou responsável, mediante a assinatura do termo de consentimento (Anexo 2). Esse exame foi realizado por técnicos do Setor de Diagnóstico Bucal HRAC-USP, Bauru-USP, utilizando-se o aparelho de tomografia computadorizada Next Generation iCat Cone Beam 3-D Dental Imaging System (iCat, Hartsfield, PA, Estados Unidos) disponível no referido Setor (Figura 5).

Para a realização do exame de TCCB o paciente permaneceu na posição sentado, entre o tubo de raios-X e o detector de raios-x. O sistema tubo-detector do tomógrafo realizou um giro de 360 graus em torno da cabeça do paciente e a cada grau de giro o aparelho adquiriu uma imagem base da cabeça do paciente. O campo de visão (FOV) compreendeu a face toda incluindo a base do crânio e a região maxilomandibular, totalizando 13 a 17 cm. O protocolo ainda incluiu um voxel de 0,4 e tempo de 8,9 segundos.

A sequência de imagens adquirida foi transferida para um computador Positivo com processador Celeron E3200 e monitor de tela plana de 17" LCD (Infoway, Itautech[®]), acoplado ao tomógrafo. Os arquivos de imagens 2D foram salvos no formato padrão para imagens digitais de tomografia computadorizada em arquivos no formato (DICOM) *Digital Imaging and Communications in Medicine* (Grauer, Cevidanes e Proffit 2009).

- Reconstrução da TC de *cone beam*

As imagens primárias (imagens bidimensionais do exame tomográfico no formato DICOM) foram reconstruídas para gerar imagens em 3D e telerradiografias em norma lateral no software Dolphin (Dolphin Imaging 11.0 & Management Solutions, Califórnia, Estados Unidos). Todas as reconstruções foram realizadas pela pesquisadora, sob supervisão da Profa. Dra. Daniela Gamba Garib.

- Reconstrução da TC de *cone beam* em 3D

Para a reconstrução das imagens de tecido duro em 3D, as imagens primárias foram importadas e processadas para o software Dolphin (Dolphin Imaging 11.0 & Management Solutions, Califórnia, Estados Unidos), a partir do arquivo DICOM e foi utilizado o filtro Smooth do software conforme exemplificado na Figura 6.

Figura 6 - Reconstrução 3D em tecido duro no software Dolphin Imaging no filtro Smooth de indivíduo com DMF tipo Bauru.

- Telerradiografia em norma lateral

A partir da reconstrução 3D foi gerada a imagem de telerradiografia em norma lateral de face completa utilizando-se o recurso *building X-Ray*, com o filtro *Dolphin1* do programa Dolphin Imaging, conforme exemplificado na Figura 7.

Figura 7 - Imagem de telerradiografia em norma lateral adquirida a partir de imagem 3D no software Dolphin Imaging no filtro Dolphin1 de indivíduo com DMF tipo Bauru.

A análise cefalométrica foi realizada no modo digital, utilizando o software Dolphin (Dolphin Imaging 11.0 & Management Solutions, Califórnia, Estados Unidos). Foram incluídas 17 medidas, com base na análise cefalométrica padrão USP (Martins et al 1998 e Pinzan et al 2006). Primeiramente foram localizados os seguintes pontos cefalométricos e planos cefalométricos:

Pontos Cefalométricos (Martins et al 1998)

Abreviação		Definição
N	Násio	Intersecção da sutura internasal com a sutura frontonasal.
Or	Orbitário	Ponto localizado no limite inferior da margem infraorbitária.
ENP	Espinha Nasal Posterior	Ponto localizado no limite posterior do palato duro.
ENA	Espinha Nasal Anterior	Ponto localizado no limite anterior do palato duro; Intersecção da parte ântero-superior da maxila com o assoalho da fossa nasal.
A	Ponto A	Ponto localizado no limite profundo da concavidade da maxila.
III	Incisal do Incisivo Inferior	Ponto localizado no limite superior da coroa do incisivo inferior.
CMI	Cúspide do molar inferior	Ponto localizado no limite superior da cúspide mesial do primeiro molar inferior.
B	Ponto B	Ponto mais profundo da concavidade anterior da mandíbula.
Gn	Gnátio	Ponto localizado no limite ântero-inferior do contorno do mento ósseo.
Me	Mentoniano	Ponto localizado no limite inferior do contorno da sínfise mentoniana.
Go	Gônio	Ponto localizado no limite pósterio-inferior do contorno do ângulo goníaco.
Co	Condílio	Ponto localizado no limite pósterio-superior do contorno dos côndilos mandibulares.
Po	Pório	Ponto localizado no limite superior do meato auditivo externo.
S	Sela Túcica	Centro da concavidade óssea da sela túcica.
Ba	Básio	Ponto localizado no limite pósterio-inferior da porção anterior do forame magno.

Planos Cefalométricos (Martins et al 1998)

	Definição
Plano de Francfort	Pório-Orbitário
Plano Mandibular	Intersecção Goníaca – Mentoniano
Plano Oclusal de Downs	Incisal Incisivo Inferior – Cúspide Molar Inferior
Plano Palatino	Espinha Nasal Posterior - Espinha Nasal Anterior

Obtiveram-se 11 medidas angulares e 6 medidas lineares (Gandini Jr et al 2005 e Sanchez e Silva Filho 2009) (Figuras 8 e 9), a saber:

Medidas Angulares

Sela. Násio. Ponto A	SNA	Ângulo formado pela intersecção entre as linhas SN e NA.
Sela. Násio. Ponto B	SNB	Ângulo formado pela intersecção das linhas SN e NB.
Ponto A. Násio. Ponto B	ANB	Ângulo formado pela intersecção das linhas NA e NB.
Sela-Násio. Plano de Francfort	S-N.Po-Or	Ângulo formado pela intersecção da linha S-N com a linha Po-Or.
Sela-Násio. Espinha Nasal Posterior - Espinha Nasal Anterior	S-N.ENP-ENA	Ângulo formado pela intersecção da linha S-N com a linha ENP-ENA.
Plano de Francfort. Plano Mandibular	Po-Or.Go-Me	Ângulo formado entre o plano mandibular e o plano horizontal de Francfort.
Sela-Násio. Gônio-Gnatio	S-N.Go-Gn	Ângulo formado pela intersecção das linhas que representam a base do crânio (SN) e o plano mandibular, definido pela linha Go-Gn.
Násio-Sela-Basio	NSBa	Ângulo formado pela intersecção da linha S-N com a linha S-Ba.
Incisivo Superior. Plano Palatino	1.PP	Ângulo formado pelo longo eixo do incisivo superior com o plano palatino (ENA-ENP).
Incisivo Inferior. Plano Mandibular	IMPA	Ângulo formado pelo longo eixo do incisivo inferior com o plano mandibular (GoGn).
Plano de Francfort. Plano Oclusal de Downs	Po-Or.III-CMI	Ângulo formado pela intersecção do plano de Francfort (Po-Or) e o plano Oclusal de Downs (II-CMI).

Medidas Lineares

Condílio-Gnátio	Co-Gn	Representa a distância em milímetros entre o ponto Gn e o ponto Co.
Condílio-Gônio	Co-Go	Representa a distância em milímetros entre o ponto Co e o ponto Go.
Sela-Násio	S-N	Representa a distância em milímetros entre os pontos S-N.
Espinha Nasal Posterior-Espinha Nasal Anterior	ENP-ENA	Representa a distância em milímetros entre os pontos espinha nasal anterior e espinha nasal posterior.
Mentoniano-Násio	Me-N	Representa a distância em milímetros entre o ponto Me e o ponto N.
Altura facial ântero-inferior	AFAI	Representa a distância em milímetros entre a espinha nasal anterior e o ponto mentoniano.

Figura 8 - Medidas angulares mensuradas representadas pela letra **(A)** SNA, **(B)** SNB, **(C)** ANB, **(D)** S-N.Po-Or, **(E)** S-N.ENP-ENA, **(F)** S-N.Go-Gn, **(G)** NS.Ba, **(H)** Po-Or. Go-Me, **(I)** 1.PP, **(J)** IMPA e **(K)** Po-Or.III-CMI.

Figura 9 - Medidas lineares mensuradas representadas pelas letras: **(A)** Co-Gn, **(B)** Co-Go, **(C)** S-N, **(D)** ENP-ENA, **(E)** Me-N e **(F)** AFAI.

As grandezas angulares foram medidas em graus ($^{\circ}$) e as medidas lineares em milímetros (mm) fornecidas em forma de tabelas pelo software Dolphin. Os resultados referentes às medidas cefalométricas angulares e lineares foram comparados com valores de referência, pareados por gênero e idade, os quais foram obtidos no Atlas de Crescimento Craniofacial (Martins et al 1998). Os valores médios obtidos na amostra foram comparados com aqueles obtidos na idade de 12 anos, referenciados no Atlas de Crescimento Craniofacial (Martins et al 1998).

4.2.3 Análise estatística

Para avaliação dos dados genético-clínicos foi utilizada estatística descritiva, sendo consideradas as frequências absoluta e percentual.

Para a comparação dos valores das medidas cefalométricas angulares e lineares dos indivíduos com DMF tipo Bauru com as medidas de referência, foi utilizado o Teste t de *Student*, adotando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram incluídos nesse estudo 11 indivíduos, pertencentes a 7 famílias não relacionadas. Três dos 11 casos (Casos 1, 2 e 3) foram previamente descritos por Marçano e Richieri-Costa (1998). Todos os indivíduos, da presente casuística, foram do gênero feminino. A idade dos indivíduos, na última avaliação genético-clínica, variou de 4 a 48 anos. Levantamento da história familiar mostrou recorrência da condição em duas das 7 famílias estudadas (Casos 1 a 5 e Caso 10). Consanguinidade parental não foi observada em nenhuma das 7 famílias. Em relação a outras anomalias presentes nas famílias foram observadas micrognatia na mãe e retrognatia na avó materna do Caso 11. As idades maternas e paternas na concepção foram $25,27 \pm 6,08$ anos e $29,27 \pm 6,72$ anos, respectivamente. Intercorrência gestacional incluiu hipertensão arterial em um caso (caso 11). Principais características observadas foram: frontal curto (63,6%), estreitamento bitemporal (90,9%), fâcies alongado (63,6%), sobancelhas arqueadas (90,9%), pálpebras superiores inclinadas para baixo (90,9%), ponte nasal alta (90,9%), hipoplasia de face média (100%), lábio inferior grosso e evertido (72,7%), micrognatia (100%), orelhas pequenas (54,5%), implantação baixa de orelhas (72,7%), orelhas posteriormente rodadas (81,8%), tragus hipoplásico (72,7%), lobo hipoplásico (72,7%), perda auditiva condutiva (100%).

Os achados clínicos, bem como, dados de avaliações e exames complementares, de cada caso foram descritos separadamente no item 5.2. Os principais sinais clínicos observados foram relacionados na Tabela 1.

A TCCB foi realizada em 8 dos 11 indivíduos (Casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 11) da amostra. Em três dos 11 casos (Casos 7, 9 e 10) não foi possível realizar a TCCB porque apresentaram idade inferior a nove anos. Dois desses 3 casos (Casos 9 e 10) realizaram telerradiografia digital. No Caso 7 não foi possível realizar avaliação radiológica devido a pouca idade (4 anos). Os achados radiológicos referentes à morfologia da mandíbula, maxila, arco zigomático e côndilo, observados na reconstrução 3D, e as medidas cefalométricas foram descritas separadamente no

item 5.3. Nas Tabelas (2-11) foram relacionados os resultados das medidas cefalométricas individuais e na Tabela 12 os valores médios da amostra comparados aqueles da idade de 12 anos.

5.2 DESCRIÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DOS INDIVÍDUOS COM DMF TIPO BAURU DA PRESENTE CASUÍSTICA

Caso 1: Paciente 1 descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998) (Família 1; III-4; Figura 10 e Figura 11A-O), gênero feminino, primeira filha de casal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: A gestação transcorreu sem intercorrências. A idade materna e paterna na época da concepção eram 30 e 35 anos, respectivamente. Nasceu de parto cesário, a termo, com peso de 4210 Kg (P=97) e comprimento de 53 cm (P=90). Fissura de FLP foi observada ao nascimento. Avaliação genético clínica aos 2 meses (Figura 11A-C) mostrou fácies grosseiro, fendas palpebrais ampla, base nasal larga, região zigomática discretamente hipoplásica, bochechas salientes, boca grande, FLP, lábio inferior grosso e evertido, micrognatia e orelhas posteriormente rodadas com anti-hélice anômalo, tragus hipoplásico e lobos hipoplásicos. Cirurgia corretiva de lábio foi realizada aos 3 meses de idade e a de palato aos 12 meses de idade. Evoluiu com desenvolvimento neuropsicomotor normal. Aos 7 anos foi observado dificuldade respiratória com retroposição da língua e apnéia de sono. Aos 9 anos de idade, apresentou crise convulsiva com parada cardiorrespiratória, tendo sido submetida à traqueostomia devido à dificuldade de intubação orotraqueal.

Levantamento da historia familiar: mãe e tio materno com FL/P, micrognatia e fácies atípico; irmã com FLP, micrognatia, fácies atípico e dificuldade de aprendizagem; tia materna com FLP, micrognatia, fácies atípico, deficiência intelectual e distúrbio de comportamento e, avó materna e tia materna com micrognatia e fácies atípico. Dados clínicos da mãe (Caso 2), da irmã (Caso 4) e de duas tias maternas (Caso 3 e Caso 5) da paciente, as quais foram avaliadas nesse estudo, foram descritos abaixo.

Exame físico na idade de 15 anos e 10 meses: Peso 55 Kg (P<50), altura 170 cm (P=90), perímetro cefálico 56 cm (P>50), distância intercantal interna 3,3 cm (P>25) e distância intercantal externa de 8,3 cm (P<25). Ao exame físico apresentou frontal curto com estreitamento bitemporal, sobrancelhas arqueadas, fâcies alongado, olhos proeminentes, fendas palpebrais amplas e pálpebras superiores discretamente inclinadas para baixo, ectrópio discreto de terço médio lateral das pálpebras inferiores, base e ponte nasais altas e largas, narinas largas, hipoplasia de face média, filtro curto, FLP bilateral, hipotonia bucal, lábio inferior grosso e evertido, micrognatia acentuada, orelhas pequenas e posteriormente rodadas, antihélice anômalos, tragus e lobos hipoplásicos, pescoço longo com pilificação na região logo abaixo da mandíbula e desenvolvimento neuropsicomotor normal.

Exames complementares:

- Tomografia de crânio encefálica aos 9 anos de idade: áreas compatíveis com acidentes isquêmicos e acometimento dos hemisférios cerebelares;
- Ressonância magnética de encéfalo aos 9 anos de idade: áreas compatíveis com acidentes isquêmicos e acometimento dos hemisférios cerebelares;
- Tomografia computadorizada de ossos temporais aos 12 anos de idade: hipoplasia de côndilo e de cavidade glenóide bilateralmente (mais intensa à esquerda), otite média secretora à esquerda, pan sinosinopatia inflamatória, cavidade timpânica esquerda discretamente reduzida, cadeia ossicular esquerda parcialmente aderida à placa óssea atrésica e, cócleas, vestíbulos, canais semicirculares, condutos auditivos internos e aquedutos vestibulares normais;
- Nasofaringoscopia aos 9 anos de idade: epiglote em ômega e glossoptose;
- Avaliação auditiva aos 14 anos de idade: perda auditiva condutiva bilateralmente;
- Cariótipo de bandamento G (450 bandas): 46,XX.

Figura 10 - Heredograma da Família 1.

Figura 11 - Aspectos clínicos do Caso 1 nas idades de 53 dias de vida (**A-C**); 5 anos e 3 meses (**D-F**); 6 anos e 9 meses (**G-I**); 14 anos e 6 meses (**J-L**) e 15 anos e 10 meses (**M-O**). Note: evolução fenotípica.

Caso 2: mãe do Caso 1 (Paciente 2 descrita por Marçano e Richieri-Costa, 1998) (Família 1: II-5; Figura 10 e Figura 12A-J), gênero feminino, terceira filha de casal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: Não há informações quanto aos dados gestacionais. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 24 e 28 anos. Nasceu de parto normal a termo. Ao nascimento apresentou fissura de lábio corrigida cirurgicamente aos 18 meses em outro Serviço. Foi avaliada pela primeira vez no HRAC-USP aos 9 anos de idade. A avaliação de documentação fotográfica em diferentes idades (aos 9 anos e 9 meses, 11 anos e 10 meses, aos 15 anos e 11 meses) mostrou fendas palpebrais amplas, base nasal larga, ponte nasal alta, região zigomática hipoplásica, filtro longo e micrognatia acentuada. A avaliação genético-clínica aos 31 anos de idade mostrou fendas palpebrais inclinadas para baixo, hipoplasia malar, micrognatia, hipoplasia de tragus e de lobo de orelha e desenvolvimento neuropsicomotor normal (Marçano e Richieri-Costa 1998).

Levantamento da historia familiar: mãe e irmã com micrognatia e fácies atípico; irmão e filhas com FLP, micrognatia e fácies atípico; filha com FLP, micrognatia, fácies atípico e dificuldade de aprendizagem e, irmã com FLP, micrognatia, fácies atípico, deficiência intelectual e distúrbio de comportamento.

Exame físico na idade de 47 anos e 1 mês: Peso 79 kg ($P>97$), altura 160 cm ($P=25$) perímetro cefálico 58 cm ($P=98$), distância intercantal interna 2,8 cm ($P<50$) e distância intercantal externa 6,6 cm de ($P<3$). Ao exame físico apresentou frontal curto com estreitamento bitemporal, implantação alta de cabelos na fronte, sobrancelhas arqueadas, pálpebras superiores discretamente inclinadas para baixo, fácies alongado, ponte nasal alta, hipoplasia de face média, pré-maxila hipoplásica, fissura de lábio, lábio inferior grosso e evertido, orelhas pequenas e posteriormente rodadas, antihélices anômalos, tragus e lobos hipoplásicos, pescoço longo com pilificação na região logo abaixo da mandíbula, perda auditiva, desenvolvimento neuropsicomotor normal.

Exames complementares:

- Tomografia computadorizada de osso temporal na idade de 43 anos: hipoplasia de côndilo à direita, desvio de septo nasal para direita, hipoplasia da cavidade glenóide à direita, sinusopatia inflamatória etmoidal à esquerda e, mastóides, condutos auditivos externos, cadeias ossiculares, cócleas, vestíbulos, canais semicirculares e condutos auditivos internos normais;
- Avaliação auditiva aos 44 anos e 2 meses de idade: perda auditiva condutiva bilateralmente;
- Cariótipo de bandamento G (450 bandas): 46,XX;
- Triagem de mutação nos 28 exons do gene *EFTUD2*: normal.

Figura 12 - Aspectos clínicos do Caso 2 nas idades de 9 anos e 9 meses (**A-B**); 11 anos e 10 meses (**C-D**); 15 anos e 11 meses (**E-G**) e 47 anos (**H-J**). Note: evolução fenotípica.

Caso 3: tia materna do Caso 1 e irmã do Caso 2 (Paciente 3 descrita por Marçano e Richieri-Costa, 1998) (Família 1: II-10; Figura 10 e Figura 13A-Q), gênero feminino, sexta filha de casal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: A gestação transcorreu sem intercorrências. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 33 e 37 anos. Nasceu de parto cesário a termo. Ao nascimento foi observado fissura de lábio e palato. Foi atendida nesse Hospital aos 2 dias de vida, permanecendo internada até aos 17 meses de idade. Correção cirúrgica do lábio foi realizada aos 4 meses (com extração da pré-maxila) e, do palato, aos 2 anos de idade. Evoluiu com desenvolvimento motor normal, atraso de linguagem e dificuldade de aprendizagem. Avaliação de documentação fotográfica em diferentes idades (1 ano e 4 meses, na idade de 5 anos e 11 meses, na idade de 18 anos, na idade de 25 anos e 7 meses e na idade de 34 anos e 6 meses) mostrou fendas palpebrais amplas, base nasal larga, ponte nasal alta, região zigomática hipoplásica, lábio inferior grosso e evertido, micrognatia acentuada e orelhas pequenas com tragus e lobo hipoplásicos de orelha. A avaliação genético-clínica aos 14 anos de idade (Marçano e Richieri-Costa 1998) mostrou fendas palpebrais inclinadas para baixo, hipoplasia malar, micrognatia e orelhas anômalas.

Levantamento da historia familiar: mãe e irmã com micrognatia e fâcies atípico; irmão, irmã e sobrinha com FL/P, micrognatia e fâcies atípico e, sobrinha com FL/P, micrognatia, fâcies atípico e dificuldade de aprendizagem.

Exame físico na idade de 38 anos e 6 meses: Peso 59 kg ($P>50$), altura 157 cm ($P>50$), perímetro cefálico 53 cm ($P=2$), distância intercantal interna 3,1 cm ($P>50$) e distância intercantal externa 8,3 cm de ($P>25$). Ao exame físico apresentou crânio pequeno, frontal curto, estreitamento bitemporal, fâcies alongado, sobrancelhas arqueadas, olhos encovados, pálpebras superiores discretamente inclinadas para baixo, ponte nasal alta, nariz ventrofletido, hipoplasia de face média, pré-maxila hipoplásica, filtro curto, fissura de lábio e palato, lábio inferior grosso e evertido, micrognatia com assimetria de ramo mandibular à esquerda, microtia com implantação baixa, hélices dobrados na porção superior, anti-hélices anômalos, tragus, antitragus e lobos hipoplásicos, perda auditiva bilateral, deficiência

intelectual, distúrbios articulatorios de linguagem, distúrbio de comportamento e dificuldade de aprendizagem.

Exames complementares:

- RX de mandíbula: processo coronóide direito anômalo;
- Cariótipo de bandamento G (450 bandas): 46,XX;
- Avaliação auditiva aos 27 anos e 9 meses de idade: perda auditiva condutiva bilateralmente.

Figura 13 - Aspectos clínicos do Caso 3 nas idades de 1 ano e 4 meses (A-B); 5 anos e 11 meses (C-E); 18 anos (F-H); 25 anos e 7 meses (I-K); 34 anos e 6 meses (L-N) e de 38 anos e 6 meses (O-Q). Note: a evolução fenotípica.

Caso 4: irmã do Caso 1, filha do caso 2 e sobrinha dos Casos 3 e 5 (Família 1: III-3; Figura 10 e Figura 14A-L), gênero feminino, segunda filha de casal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: A gestação transcorreu sem intercorrências. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 34 e 39 anos. Nasceu de parto normal a termo, com peso de 4900 Kg ($P>97$) e comprimento de 54 cm ($P=97$). Ao nascimento observou-se fissura de lábio e palato. Avaliação genético clínica aos 2 meses de idade mostrou aparente hipertelorismo ocular, base nasal larga, micrognatia e hérnia umbilical. Correção cirúrgica de lábio foi realizada aos 5 meses e, do palato, aos 14 meses. Reavaliação aos 4 anos e 3 meses mostrou fendas palpebrais amplas, aparente hipertelorismo ocular, nariz ventrofletido com base nasal larga e ponte nasal alta, narinas anômalas, boca entreaberta, lábio inferior grosso e evertido, micrognatia acentuada, orelhas pequenas, posteriormente rodadas e com lobo hipoplásico. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

Levantamento da historia familiar: mãe, irmã e tio materno com FL/P, micrognatia e fâcies atípico. Tia materna com FLP, micrognatia, fâcies atípico, deficiência intelectual e distúrbio de comportamento. Avó materna e tia materna com micrognatia e fâcies atípico.

Exame físico na idade de 13 anos e 4 meses: Peso 34 kg ($P=3$), altura 151 cm ($P<25$), perímetro cefálico 54 cm ($P>98$), distância intercantal interna 2,6 cm ($P<50$) e distância intercantal externa 8cm de ($P<25$). Ao exame genético clínico apresentou baixo ganho de peso, fâcies alongado, frontal curto com discreto estreitamento bitemporal, sobrancelhas arqueadas, olhos proeminentes, fendas palpebrais amplas, em “S” e pálpebras superiores discretamente inclinadas para baixo, ectrópio discreto do terço médio, base nasal larga, ponte nasal alta e larga, nariz ventrofletido, narinas largas, hipoplasia de face média, filtro curto, fissura de lábio e palato bilateral, lábio inferior grosso e evertido e hipotônico, boca entreaberta, micrognatia, orelhas pequenas, rebaixadas e posteriormente rodadas, hélice anômalo, tragus e lobos hipoplásicos, pescoço longo, nevus faciais, pilificação na região cervical logo abaixo da mandíbula e dificuldade de aprendizagem.

Exames complementares:

- Tomografia de osso temporal aos 9 anos e 10 meses: esclerose óssea de ambas as mastóides, otite média secretora à direita, hipoplasia leve de ambas as cavidades timpânicas, hipoplasia de côndilo e da cavidade glenóide à direita e condutos auditivos externos, cadeias ossiculares, cócleas, vestibulos e canais semicirculares normais;
- Avaliação auditiva aos 10 anos e 10 meses de idade: perda auditiva condutiva bilateralmente;
- Cariótipo de bandamento G (450 bandas): 46, XX.

Figura 14 - Aspectos clínicos do Caso 4 nas idades de 33 dias (A-C); 4 anos e 3 meses (D-F); 9 anos e 5 meses (G-I) e 13 anos e 4 meses (J-L). Note: evolução fenotípica.

Caso 5: tia materna do Caso 1 e Caso 4 e irmã do Caso 2 e Caso 3 (Família 1: II-3; Figura 10 e Figura 15A-D), gênero feminino, segunda filha de casal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: Não há informações gestacionais. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 23 e 27 anos. Nasceu de parto normal a termo.

Levantamento da historia familiar: mãe com micrognatia e fâcies atípico; irmão, irmã e sobrinha com FL/P, micrognatia e fâcies atípico, irmã com FLP, micrognatia, fâcies atípico, deficiência intelectual e distúrbio de comportamento e, sobrinha com FL/P, micrognatia, fâcies atípico e dificuldade de aprendizagem.

Exame físico na idade de 48 anos e 6 meses: Peso 44 kg (P<3), altura 156 cm (P<25), perímetro cefálico 56 cm (P<98), distância intercantal interna 3,2 cm (P>50) e distância intercantal externa 9,2 cm (P>75). Ao exame genético clínico apresentou fâcies alongado, frontal curto, estreitamento bitemporal, sobrancelhas arqueadas, olhos pequenos e encovados, pálpebras superiores discretamente inclinadas para baixo, base e ponte nasal alta, narinas hipoplásicas, hipoplasia de face média, micrognatia acentuada, assimetria mandibular, orelhas pequenas, rebaixadas e posteriormente rodadas, hélice anômalo à direita, tragus e lobo hipoplásicos, pescoço longo, pilificação na região cervical logo abaixo da mandíbula, implantação baixa de polegares, clinodactilia discreta de 3º dígito bilateralmente, displasia ungueal de artelhos, perda auditiva e desenvolvimento neuropsicomotor normal.

Exames complementares:

Não havia exames complementares, pois não pertence à casuística do HRAC-USP.

Figura 15 - Aspectos clínicos do Caso 5 na idade de 48 anos: **(A-C)** rosto (frente e perfil) e **(D)** mãos. Note: clinodactília do terceiro dígito bilateralmente.

Caso 6: Gênero feminino (Família 2; Figura 16A-R), terceira filha de casal normal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: A gestação transcorreu sem intercorrências. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 32 e 34 anos. Nasceu de parto normal a termo, com peso de 3000 Kg (P=25) e comprimento de 54 cm (P=97). Ao nascimento foi observado sequência de Robin (micrognatia, fissura de palato e glossoptose) e dificuldade respiratória. Foi atendida neste hospital aos 3 dias de vida com quadro de cianose importante e dificuldade alimentar. Avaliação genético clínica aos 3 dias de vida mostrou sequência de Robin sem outras anomalias associadas. Aos 16 dias de vida realizou gossopexia. Gastrostomia e fundoplicatura foram realizadas aos 3 meses de idade e, correção cirúrgica do palato e glossoplastia foram realizadas aos 3 anos e 11 meses de idade. Evoluiu com dificuldade respiratória e alimentar, disfagia, perda auditiva progressiva, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e atraso na aquisição da fala. Avaliação genético clínica aos 6 anos e 4 meses mostrou frontal curto e com discreto estreitamento bitemporal, fáceis afilado, sobrelhas finas, cílios longos, base e ponte nasal altas, filtro longo, hipoplasia de face média, boca pequena, micrognatia, orelhas discretamente rebaixadas e dores articulares nos cotovelos e joelhos. Aos 8 anos e 10 observou-se hipoplasia malar e micrognatia mais acentuadas e discreta assimetria mandibular. Timpanoplastia foi realizada aos 7, 8, 9 e 13 anos de idade. Mastoidectomia aos 10 e aos 13 anos.

Levantamento da historia familiar: Não há outros casos similares na família.

Exame físico na idade de 12 anos e 2 meses: Peso 30 kg (P=3), altura 140 cm (P=10), perímetro cefálico 54 cm (P<98), distância intercantal interna 1,9 cm (P<3) e distância intercantal externa 8,3 cm de (P>25). Ao exame genético clínico apresentou baixo ganho de peso, frontal pequeno, implantação baixa de cabelos na fronte, estreitamento bitemporal bilateral, fácies alongado, assimetria facial, olhos encovados, pálpebras superiores discretamente inclinadas para baixo, hipotelorismo ocular, base e ponte nasal altas, narinas hipoplásicas, hipoplasia de face média, assimetria facial, filtro longo, boca pequena, fissura de palato, micrognatia, alargamento articular de cotovelos, implantação baixo de polegar, dígitos longos,

clinodactilia de 3º dígito bilateralmente, hipoplasia de ténar, pés dores articulares em joelhos e tornozelo, perda auditiva condutiva progressiva, dificuldade respiratória e alimentar e dificuldades escolares.

Exames complementares:

- “Nasofaringoscopia aos 5 dias de idade: fissura de palato em ‘U’, glossoptose e obstrução respiratória tipo I;
- Tomografia computadorizada de osso temporal aos 9 anos de idade: esclerose de mastoide;
- Avaliação radiológica: osteocondrite no tornozelo (9 anos de idade), proeminência do centro de crescimento distal do úmero bilateralmente (11 anos de idade), discreta hipoplasia de primeiro metacarpo (11 anos de idade) e clinodactilia ulnar de falange distal do 3º dígito bilateralmente (11 anos de idade);
- Avaliação oftalmológica aos 2 meses: normal;
- Avaliação auditiva: deficiência auditiva condutiva leve à direita e moderada á esquerda aos 9 anos de idade; deficiência auditiva sensorineural profunda aos 11 anos de idade e anacusia aos 13 anos de idade;
- Cariótipo de bandamento G (450 bandas): 46,XX.

Figura 16 - Aspectos clínicos do Caso 6 nas idades de 6 meses (**A-B**); 6 anos e 4 meses (**C-E**); 8 anos e 3 meses (**F-H**); 9 anos e 1 mês (**I-K**); 12 anos e 2 meses (**L-N**) e 13 anos e 3 meses (**O-Q**). Note: evolução fenotípica e clinodactilia do terceiro dígito bilateralmente.

Caso 7: Gênero feminino (Família 3; Figura 17A-I), primeira filha de casal normal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: A gestação transcorreu sem intercorrências. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 20 e 26 anos. Nasceu de parto cesário, a termo, com peso de 3.795 g (P=75) e comprimento de 51 cm (P=75). Ao nascimento apresentou micrognatia, palato curto, glossoptose e dificuldade respiratória. Aos 3 meses apresentou 2 episódios de apnéia seguidos de parada cardiorrespiratória. Evoluiu com apnéia obstrutiva do sono e aos 2 anos e 5 meses de idade realizou distração óssea mandibular. Correção cirúrgica de hérnia inguinal bilateral foi realizada aos 3 anos e 3 meses e frenuloplastia lingual, aos 4 anos de idade.

Levantamento da historia familiar: Não há relato de outros casos similares na família.

Exame físico na idade de 4 anos: Peso 14 kg (P=10), altura 101 cm (P=50), perímetro cefálico 52 cm (P>50). Ao exame genético clínico apresentou frontal curto, estreitamento bitemporal discreto, sobrancelhas arqueadas, sinofre, epicanto unilateral, pálpebras superiores discretamente inclinadas para baixo, ponte nasal alta, hipoplasia de face média, filtro longo, boca pequena, limitação da abertura bucal, lábio inferior grosso e evertido, frênulo lingual curto, limitação de movimento da língua, palato curto, micrognatia acentuada, orelhas grandes e proeminentes e desenvolvimento neuropsicomotor normal.

Exames complementares:

- Nasoendoscopia aos 15 meses de idade: palato curto com projeção da língua para nasofaringe; obstrução respiratória tipo II;
- Estudo polissonográfico aos 2 anos de idade: apnéia obstrutiva do sono de grau acentuado;
- Avaliação auditiva aos 4 anos de idade: sugestivo de perda auditiva condutiva bilateralmente.

Figura 17 - Aspectos clínicos do Caso 7 nas idades de 8 meses (**A-B**); 1 ano e 11 meses (**D-F**) e 4 anos (**G-I**).

Caso 8: Gênero feminino (Família 4; Figura 18A-I), segunda filha de casal normal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: A gestação transcorreu sem intercorrências. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 26 e 33 anos. Nasceu de parto cesário a termo, com peso de 2.545 g ($P=3$) e comprimento de 45 cm ($P<3$). Ao nascimento apresentou sequência de Robin (micrognatia, fissura de palato e glossoptose). Evoluiu com dificuldade respiratória e alimentar e refluxo gastroesofágico. Gastrostomia foi realizada aos 4 meses de idade. Avaliação genético-clínica aos 3 anos mostrou peso 11 Kg ($P>3$), altura 89 cm ($P=10$), perímetro cefálico 45 cm ($P<50$), distância intercantal interna 2,2 cm ($P>3$) e distância intercantal externa 6,0 cm ($P<3$), microcefalia, frontal curto, sobrancelhas arqueadas, cílios longos, fendas palpebrais discretamente inclinadas para baixo, base nasal larga, ponte nasal alta, narinas largas, hipoplasia malar, filtro longo, boca pequena, lábio inferior grosso e evertido, micrognatia acentuada, orelhas grandes e proeminentes, dígitos longos e hipoplasia hipotênar. Desenvolvimento neuropsicomotor foi normal. Glossopexia foi realizada aos 20 dias de vida e glossoplastia aos 12 meses. Correção cirúrgica do palato foi realizada aos 18 meses.

Levantamento da historia familiar: Não há relato de outros casos similares na família.

Exame físico na idade de 13 anos e 4 meses: Peso 40 Kg ($10<P<25$), altura 145 cm ($P<10$), perímetro cefálico 48 cm ($P<3$). Ao exame clínico apresentou microcefalia, fâcies alongado, frontal inclinado para trás com implantação alta de cabelos na fronte, discreto estreitamento bitemporal, sobrancelhas arqueadas, olhos proeminentes, cílios longos, pálpebras superiores discretamente inclinadas para baixo, base nasal alta e larga, ponte nasal alta, narinas hipoplásicas, hipoplasia de face média, filtro longo, lábio inferior grosso e proeminente, micrognatia acentuada, fissura de palato, agenesia dos incisivos centrais inferiores e orelhas proeminentes e posteriormente rodadas, porção superior do anti-hélix hipoplásica bilateralmente, lobos hipoplásicos, dígitos longos e hipoplasia de hipotenar.

Exames complementares:

- Nasofaringoscopia aos 30 dias de idade: fissura de palato em “U”, glossoptose e obstrução respiratória tipo I;
- Avaliação auditiva aos 8 anos e 2 meses de idade: sugestivo de perda auditiva condutiva;
- Cariótipo de bandamento G: 46,XX.

Figura 18 - Aspectos clínicos do Caso 8 nas idades 3 anos e 2 meses **(A-B)**; 13 anos e 4 meses **(D-F)** e 13 anos e 5 meses **(G-I)**.

Caso 9: Gênero feminino (Família 5; Figura 19A-F), primeira filha de casal normal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: A gestação transcorreu sem intercorrências. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 19 e 20 anos. Nasceu de parto normal a termo, com peso de 3.350 g ($P>50$) e comprimento de 48 cm ($P=25$). Ao nascimento apresentou fissura de palato. Evoluiu com pneumonias de repetição. Avaliação genético-clínica aos 5 anos de idade mostrou peso 14,900 Kg ($P<3$), altura 106($P<50$) cm distância intercantal interna 2,4 cm ($P<25$) e distância intercantal externa 7,0 cm ($P>3$) e crânio pequeno, perímetro cefálico 48 cm ($P=2$), frontal alto, sobrancelhas arqueadas, região zigomática hipoplásica, base nasal baixa, filtro longo, boca pequena, micrognatia acentuada, orelhas pequenas e proeminentes, porção superior do anti-hélice hipoplásica, tragus hipoplásico, lobo hipoplásico e dígitos longos. Desenvolvimento neuropsicomotor foi normal e o comportamento agitado. Correção cirúrgica do palato foi realizada aos 5 anos e 5 meses de idade.

Levantamento da historia familiar: Não há relato de outros casos similares na família.

Exame físico na idade de 07 anos e 01 mês: Peso 19 Kg ($P=10$), altura 121 cm ($P=50$), perímetro cefálico 49 cm ($P>2$), distância intercantal interna 2,4 cm ($P=3$) e distância intercantal externa 7,0 cm ($P=3$). Ao exame clínico apresentou frontal inclinado para trás com implantação alta de cabelos na fronte, discreto estreitamento bitemporal, sobrancelhas finas e arqueadas, cílios longos, pálpebras superiores discretamente inclinadas para baixo, ponte nasal alta, região zigomática hipoplásica, hipoplasia de face média, filtro longo, boca pequena, lábio inferior grosso e evertido, micrognatia acentuada, fissura de palato, múltiplas cáries dentárias, agenesia dentárias, orelhas proeminentes e posteriorizadas com tragus hipoplásico.

Exames complementares:

- Radiografia panorâmica aos 5 anos e 9 meses de idade: pequena dimensão vertical da face, rebordo alveolar inferior hipoplásico e agenesias dentárias (incisivos laterais superiores, segundos pré-molares

superiores, segundos molares superiores, incisivos centrais inferiores, primeiros e segundos pré-molares inferiores, e segundos molares inferiores);

- Avaliação auditiva aos 7 anos e 1 mês de idade: normal à direita e perda auditiva condutiva á esquerda;
- Cariótipo de bandamento G: 46,XX, 22ps⁺ (heteromorfismo cromossômico).

Figura 19 - Aspectos clínicos do Caso 9 nas idades de 5 anos (A-C) e 7 anos e 1 mês (D-F).

Caso 10: Gênero feminino (Família 6; Figura 21A-D), segunda filha de casal normal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: A gestação transcorreu sem intercorrências. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 18 e 23 anos. Nasceu de parto normal a termo, com peso de 2.400 g (P=10). Ao nascimento apresentou microcefalia e sequência de Robin (micrognatia, fissura de palato e glossoptose). Evoluiu com dificuldade alimentar fez uso de sonda nasogástrica até os 4 meses e recebeu alimentação líquida até os 4 anos. Correção cirúrgica do palato realizada aos 2 anos de idade. Evoluiu com desenvolvimento motor normal. Foi avaliado no HRAC-USP pela primeira vez aos 5 anos de idade. Nessa ocasião apresentou micrognatia, deiscência parcial de palato, frênulo lingual hipotrófico, hipoacusia e dificuldade alimentar. Correção secundária de palato e glossoplastia foram realizadas aos 5 anos e 4 meses. Microotológica bilateral foi realizada aos 6 anos e 11 meses.

Levantamento da história familiar: primeira filha do casal apresentou sequência de Robin e dificuldade respiratória ao nascimento e foi a óbito aos 12 dias de vida.

Exame físico na idade de 8 anos e 4 meses: peso 19 Kg (P=3), altura 119 cm (P>10), perímetro cefálico 50 cm (3>P>50), distância intercantal interna 2,4 cm (P<3) e distância intercantal externa 6,5 cm (P<3). Ao exame clínico apresentou estreitamento bitemporal discreto, fácies alongada, sobrancelhas arqueadas, fendas palpebrais discretamente inclinadas para baixo, hipotelorismo ocular, cílios longos, base e ponte nasal altas, hipoplasia de face média, narinas hipoplásicas, filtro longo, boca pequena, lábio inferior grosso e discretamente evertido, micrognatia acentuada, comportamento tímido, dificuldade de compreensão e dificuldade de aprendizagem.

Exames complementares:

- Videofluoroscopia para avaliar mastigação e deglutição: normal;
- Avaliação auditiva aos 7 anos e 6 meses de idade: perda auditiva condutiva bilateralmente;
- Estudo Citogenético: 46,XX.

Figura 20 - Heredograma da família 6.

Figura 21 - Aspectos clínicos do Caso 10 na idade de 5 anos e 1 mês (A) e 5 anos e 4 meses (B-D).

Caso 11: Gênero feminino (Família 7; Figura 22A-G), primeira filha de casal normal não consanguíneo.

Dados gestacionais, antecedentes pessoais e evolução: Mãe hipertensa, com quadros de pré-eclampsia, fez uso contínuo de metildopa durante toda gestação. A idade materna e paterna na época da concepção eram respectivamente 19 e 20 anos. Nasceu de parto cesário, prematuro de aproximadamente 30 semanas, com peso de 1783 g (P=50) e comprimento de 43 cm (P=3) e perímetro cefálico de 31cm (P=2). Ao nascimento apresentou dificuldade respiratória. Foi avaliada pela primeira vez no HRAC-USP aos 3 anos e 6 meses de idade. Na ocasião apresentou bochechas salientes, boca pequena, limitação da abertura bucal, micrognatia acentuada, palato ogival, adenóide hipertrófica e distúrbio do sono. Aos 4 anos e 3 meses apresentou dificuldade respiratória e pneumonia sendo submetida à traqueostomia. Avaliação genético clínica aos 5 anos e 6 meses mostrou peso de 14 Kg (P<3), altura de 105 cm (P=10) e perímetro cefálico de 51 cm (P>50), bochechas salientes, cílios longos, boca pequena, micrognatia acentuada e orelhas discretamente rodadas. Desenvolvimento neuropsicomotor foi normal e o comportamento agitado. O padrão facial foi considerado sobreposto a síndrome DMF tipo Bauru e auriculocondilar.

Levantamento da historia familiar: mãe com queixo pequeno e avó materna com retroposicionamento mandibular.

Exame físico na idade de 9 anos e 11 meses: Peso 21 Kg (P<3), altura 130 cm (P>10), perímetro cefálico 55 cm (P<98), distância intercantal interna 2,1 cm (P<3) e distância intercantal externa 7,0 cm (P<3). Ao exame clínico apresentou frontal amplo, hipotelorismo ocular, cílios longos, hipoplasia de face média, bochechas salientes, filtro curto, boca pequena, limitação na abertura da boca, lábios grossos, micrognatia acentuada, orelhas discretamente rebaixadas e posteriormente rodadas, tragus hipoplásico, pescoço longo, comportamento hiperativo e dificuldade de aprendizado.

Exames complementares:

- TC de seios da face: redução volumétrica da mandíbula mais acentuada em seus ramos horizontais;

-
- Avaliação auditiva aos 9 anos e 11 meses de idade: normal à direita e sugestivo de perda auditiva condutiva à esquerda;
 - Triagem de genes de auriculocondilar: em andamento.

Figura 22 - Aspectos clínicos do Caso 11 nas idades de 3 anos e 4 meses (**A**); 5 anos e 7 meses (**B-D**) e 9 anos (**E-G**).

Tabela 1 - Achados clínicos dos indivíduos com DMF tipo Bauru da presente casuística.

Achados Clínicos	1 ^{a1}	2 ^{a2}	3 ^{a3}	4	5	6	7	8	9	10	11	f
Idade na última avaliação	15a10m	47a1m	38a6m	13a4m	48a6m	12a2m	4a	13a4m	7a11m	8a4m	9a11m	
Gênero	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	11F:0M
Recorrência	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	54,50%
Consanguinidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(11/11) 0%
Atraso de desenvolvimento	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	(3/11) 27,2%
Dificuldade respiratória	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	(5/11) 45,4%
Dificuldade alimentar	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	(3/11) 27,2%
Dificuldade de aprendizagem	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	(5/11) 45,4%
Anomalias Craniofaciais												
Frontal curto	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	(7/11) 63,6%
Estreitamento bitemporal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	(10/11) 90,9%
Facies alongado	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	(7/11) 63,6%
Sobrancelhas arqueadas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	(10/11) 90,9%
Pálpebra superior inclinadas para baixo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	(10/11) 90,9%
Ponte nasal alta	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	(10/11) 90,9%
Hipoplasia de face média	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(11/11) 100%
Filtro longo	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	(5/11) 45,4%
Filtro curto	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	(5/11) 45,4%
Fissura de Lábio	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(1/11) 9,0%
Fissura de Lábio/Palato	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	(3/11) 27,2%
Fissura de Palato	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	(4/11) 36,3%
Sequencia Robin	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	(4/11) 36,3%
Lábio inferior grosso e evertido	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	(8/11) 72,7%
Micrognatia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(11/11) 100%
Orelhas pequenas	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	(6/11) 54,5%
Implantação baixa de orelhas	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	(8/11) 72,7%
Orelhas posteriormente rodadas	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	(9/11) 81,8%
Tragus hipoplásico	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	(8/11) 72,7%
Lobo hipoplásico	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	(8/11) 72,7%
Perda auditiva condutiva	+	+	+	+	N/A	+	N/C	N/C	+	+	N/C	(7/7) 100%
Perda auditiva sensorineural	-	-	-	-	N/A	+	-	-	-	-	-	(1/10) 10,0%
Pilificação na região cervical	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	(5/11) 45,4%

F= sexo feminino; += presença de sinal clínico; -= ausência de sinal clínico; N/A= não avaliada; N/C= não conclusivo.

^{a1}, ^{a2} e ^{a3} = Pacientes 1, 2 e 3, respectivamente, descritos por Marçano e Richieri-Costa (1998).

5.3 AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DA IMAGEM 3D DA TCCB E MEDIDAS CEFALOMÉTRICAS

Os achados radiológicos foram descritos individualmente da análise morfológica da mandíbula, maxila, arco zigomático e côndilo, observados na reconstrução 3D de 8 dos 11 indivíduos da amostra (Casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 11) que realizaram a TCCB. Foram realizadas as análises cefalométricas 10 indivíduos, incluindo 8 que realizaram a TCCB e 2 que realizaram a telerradiografia (Caso 9 e 10). Na Tabela 12 foram dispostos os achados cefalométricos e morfológicos de todos os indivíduos com frequência de sinais presentes na amostra.

Devido à assimetria facial de alguns pacientes foi necessário um alinhamento das órbitas, das imagens 3D, para gerar as telerradiografias.

Caso 1

A TCCB foi realizada aos 15 anos e 10 meses de idade. As imagens da reconstrução em 3D foram dispostas na Figura 23A-F e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 2.

Análise morfológica

A reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 15 anos e 10 meses evidenciou: arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, hipoplasia de cavidade glenóide bilateral, hipoplasia de côndilo mandibular bilateral, profundidade da incisura da mandíbula reduzida, micrognatia, retrognatia, assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: Uma **maxila** retruída em relação à base do crânio, **mandíbula** acentuadamente retruída em relação à base do crânio, **relação maxilomandibular** (no sentido anteroposterior) deficiente, **padrão de crescimento** acentuadamente vertical, **incisivos superiores** acentuadamente inclinados para lingual, **incisivos inferiores** inclinados para lingual, dimensão da **maxila** reduzida, **mandíbula** acentuadamente pequena, **ramo mandibular** curto, base anterior do crânio normal e deflexão da base do crânio normal, **altura facial total** discretamente reduzida e **altura facial ântero-inferior** acentuadamente aumentada.

Tabela 2 - Grandezas cefalométricas do **Caso 1** (gênero feminino, idade de 15 anos).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S.N.A	76,1	81,6	5,5
S.N.B	67,2	79,8	12,6
A.N.B	8,9	1,7	-7,2
S-N.Po-Or	12,0	7,6	-4,4
S-N.ENP-ENA	13,0	9,8	-3,2
S-N.Go-Gn	63,6	31,0	-32,6
N.S.Ba	128,9	130,3	1,4
Po-Or.Go-Me	58,5	30,4	-28,1
1.PP	87,7	116,1	28,4
IMPA	81,0	93,0	12
Po-Or. III – CMI	27,8	6,7	-21,1
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	49,0	52,4	3,4
Co-Gn	97,2	120,2	23
Co-Go	43,8	58,8	15
S-N	69,7	70,9	1,2
Me-N	118,8	121,1	2,3
AFAI	78,6	67,1	-11,5

Figura 23 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 1 na idade de 15 anos e 10 meses. **(A)** vista frontal, **(B)** posterior, **(C-D)** perfil direito e esquerdo, **(E)** vista inferior e **(F)** superior. Note: arco zigomático inclinado para baixo, meato acústico externo atópico bilateral, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular.

Caso 2

A TCCB foi realizada aos 47 anos. As imagens da reconstrução em 3D foram dispostas na Figura 24A-F e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 3.

Análise morfológica

A reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 47 anos evidenciou: assimetria facial, órbitas assimétricas, arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, ausência de dentes, cavidade glenóide hipoplásica à esquerda, côndilos mandibulares hipoplásicos bilateralmente, profundidade da incisura da mandíbula reduzida, micrognatia, retrognatia, assimetria mandibular acentuada e meato acústico externo atópico bilateral.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: dimensão da **maxila** discretamente reduzida, **mandíbula** acentuadamente pequena, **ramo mandibular** extremamente curto, base anterior do crânio reduzida e deflexão da base do crânio normal, **altura facial total** extremamente reduzida e **altura facial ântero-inferior** reduzida.

Os valores referentes aos demais pontos não foram consideradas devido à ausência de dentes.

Tabela 3 - Grandezas cefalométricas do **Caso 2** (gênero feminino, idade de 47 anos).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S-N.Po-Or	8,0	8,9	0,9
S-N.ENP-ENA	13,5	11,3	-2,2
N.S.Ba	134,2	132,2	-2
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	46,4	51,9	5,5
Co-Gn	100,2	119,7	19,5
Co-Go	29,1	59,1	30
S-N	65,5	69,7	4,2
Me-N	108,0	124,0	16
AFAI	61,9	68,9	7

Figura 24 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 2 aos 47 anos. **(A)** vista frontal, **(B)** posterior, **(C-D)** perfil direito e esquerdo, **(E)** vista inferior e **(F)** superior. Note: arco zigomático inclinado para baixo bilateral, hipoplasia de maxila, meato acústico externo atópico bilateral, micrognatia, retrognatia, assimetria mandibular e ausência de dentes.

Caso 3

A TCCB foi realizada aos 38 anos. As imagens da reconstrução em 3D foram dispostas na Figura 25A-F e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 4.

Análise morfológica

A reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 38 anos evidenciou: órbitas discretamente assimétricas, arco zigomático inclinado para baixo bilateral, hipoplasia de maxila, ausência da pré-maxila, cavidade glenóide hipoplásica bilateral, côndilo mandibular esquerdo hipoplásico, profundidade da incisura da mandíbula reduzida, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular acentuada e meato acústico externo atópico bilateral.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: **maxila** acentuadamente retruída em relação à base do crânio, **mandíbula** acentuadamente retruída em relação à base do crânio, **relação maxilomandibular** (no sentido anteroposterior) regular, **padrão de crescimento** acentuadamente vertical, **incisivos inferiores** acentuadamente inclinados para lingual, dimensão da **maxila** reduzida, **mandíbula** acentuadamente pequena, **ramo mandibular** extremamente curto, base anterior do crânio curta e deflexão da base do crânio aumentada, **altura facial total** reduzida e **altura facial ântero-inferior** extremamente reduzida.

Os valores referentes a alguns pontos não foram consideradas devido à ausência de dentes incisivos centrais no arco superior.

Tabela 4 - Grandezas cefalométricas do **Caso 3** (gênero feminino, idade de 38 anos).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S.N.A	68,0	81,4	13,4
S.N.B	66,3	78,5	12,2
A.N.B	1,7	2,9	1,2
S-N.Po-Or	9,0	8,9	-0,1
S-N.ENP-ENA	26,9	11,3	-15,6
S-N.Go-Gn	70,7	34,8	-35,9
N.S.Ba	140,2	132,2	-8
Po-Or. Go-Me	65,6	28,4	-37,2
IMPA	62,7	92,0	29,3
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	44,3	51,9	7,6
Co-Gn	108,5	119,7	11,2
Co-Go	33,5	59,1	25,6
S-N	65,5	69,7	4,2
Me-N	116,5	124,0	7,5
AFAI	63,2	70,0	6,8

Figura 25 - Reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 38 anos. **(A)** vista frontal, **(B)** posterior, **(C-D)** perfil direito e esquerdo, **(E)** vista inferior e **(F)** superior. Note: arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, ausência da pré-maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral.

Caso 4

A TCCB foi realizada aos 13 anos e 4 meses de idade. As imagens da reconstrução em 3D foram dispostas na Figura 26A-F e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 5.

Análise morfológica

A reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 13 anos 4 meses evidenciou: assimetria facial, órbitas assimétricas, arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, leve hipoplasia de cavidade glenóide e côndilo mandibular bilateralmente, profundidade da incisura da mandíbula reduzida, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: **maxila** retruída em relação à base do crânio, **mandíbula** acentuadamente retruída em relação à base do crânio, **relação maxilomandibular** (no sentido anteroposterior) deficiente, **padrão de crescimento** acentuadamente vertical, **incisivos superiores** acentuadamente inclinados para lingual, **incisivos inferiores** inclinados para lingual, dimensão da **maxila** discretamente aumentada, **mandíbula** acentuadamente pequena, **ramo mandibular** extremamente curto, base anterior do crânio normal e deflexão da base do crânio aumentada, **altura facial total** aumentada e **altura facial ântero-inferior** aumentada.

Tabela 5 - Grandezas cefalométricas do **Caso 4** (gênero feminino, idade de 13 anos).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S.N.A	77,1	80,6	3,5
S.N.B	64,0	77,9	13,9
A.N.B	13,1	2,6	-10,5
S-N.Po-Or	9,7	9,5	-0,2
S-N.ENP-ENA	26,5	11,0	-15,5
S-N.Go-Gn	69,4	34,9	-34,5
N.S.Ba	136,7	131,4	-5,3
Po-Or.Go-Me	66,1	27,9	-38,2
1.PP	74,8	114,1	39,3
IMPA	87,9	92,4	4,5
Po-Or. III – CMI	34,4	8,8	-25,6
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	55,9	51,1	-4,8
Co-Gn	106,0	116,0	10
Co-Go	32,8	55,8	23
S-N	71,6	69,9	-1,7
Me-N	127,4	119,6	-7,8
AFAI	82,4	66,4	-16

Figura 26 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 4 na idade de 13 anos 4 meses. **(A)** vista frontal, **(B)** posterior, **(C-D)** perfil direito e esquerdo, **(E)** vista inferior e **(F)** superior. Note: assimetria facial, arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral.

Caso 5

A TCCB foi realizada aos 48 anos. As imagens da reconstrução em 3D foram dispostas na Figura 27A-F e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 6.

Análise morfológica

A reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 48 anos evidenciou: assimetria facial, órbitas assimétricas, arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, ausência total de dentes no arco superior e parcial no arco inferior, cavidade glenóide hipoplásica bilateral, côndilo mandibular hipoplásico bilateral, profundidade da incisura da mandíbula reduzida, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: **maxila** retruída em relação à base do crânio, dimensão da **maxila** aumentada, **mandíbula** acentuadamente pequena, **ramo mandibular** extremamente curto, **base anterior do crânio** discretamente aumentada e deflexão da **base do crânio** aumentada, **altura facial total** normal, **altura facial ântero-inferior** aumentada.

Os valores referentes a alguns pontos não foram consideradas devido à ausência de dentes no arco superior.

Tabela 6 - Grandezas cefalométricas do **Caso 5** (gênero feminino, idade de 48 anos).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S.N.A	72,7	81,4	8,7
S-N.Po-Or	12,8	8,9	-3,9
S-N.ENP-ENA	14,5	11,3	-3,2
N.S.Ba	140,2	132,2	-8
Po-Or.Go-Me	65,5	28,4	-37,1
IMPA	77,6	92,0	14,4
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	55,7	51,9	-3,8
Co-Gn	106,1	119,7	13,6
Co-Go	27,1	59,1	32
S-N	72,0	69,7	-2,3
Me-N	125,3	124,0	-1,3
AFAI	78,7	70,0	-8,7

Figura 27 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 5 na idade de 48 anos. **(A)** vista frontal, **(B)** posterior, **(C-D)** perfil direito e esquerdo, **(E)** vista inferior e **(F)** superior. Note: assimetria facial, arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, ausência total de dentes no arco superior e parcial no arco inferior, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral.

Caso 6

A TCCB foi realizada aos 12 anos e 2 meses de idade. As imagens da reconstrução em 3D foram dispostas na Figura 28A-F e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 7.

Análise morfológica

Reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 12 anos 2 meses evidenciou: assimetria facial, órbitas assimétricas, discreta inclinação do arco zigomático para baixo, osso zigomático hipopásico, hipoplasia de maxila, côndilos mandibulares normais, micrognatia, retrognatia, assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: **maxila** normal em relação à base do crânio, **mandíbula** acentuadamente retruída em relação à base do crânio, **relação maxilomandibular** (no sentido anteroposterior) deficiente, **padrão de crescimento** acentuadamente vertical, **incisivos superiores** discretamente inclinados para vestibular, **incisivos inferiores** acentuadamente inclinados para lingual, dimensão da **maxila** discretamente reduzida, **mandíbula** pequena, **ramo mandibular** curto, **base anterior do crânio** reduzida e deflexão da base do crânio aumentada, **altura facial total** aumentada, **altura facial ântero-inferior** aumentada.

Tabela 7 - Grandezas cefalométricas do **Caso 6** (gênero feminino, idade de 12 anos e 2 meses).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S.N.A	79,8	81,1	1,3
S.N.B	69,8	78,9	9,1
A.N.B	10,0	2,2	-7,8
S-N.Po-Or	12,2	7,6	-4,6
S-N.ENP-ENA	22,7	9,3	-13,4
S-N.Go-Gn	51,7	33,2	-18,5
N.S.Ba	141,9	128,9	-13
Po-Or.Go-Me	42,8	27,7	-15,1
1.PP	122,1	116,4	-5,7
IMPA	83,5	94,5	11
Po-Or. III – CMI	21,2	8,9	-12,3
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	48,0	50,4	2,4
Co-Gn	108,9	113,7	4,8
Co-Go	43,9	53,1	9,2
S-N	58,0	69,5	11,5
Me-N	120,6	114,8	-5,8
AFAI	71,9	64,2	-7,7

Figura 28 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 6 na idade 12 anos 2 meses. **(A)** vista frontal, **(B)** posterior, **(C-D)** perfil direito e esquerdo, **(E)** vista inferior e **(F)** superior. Note: assimetria facial, discreta inclinação do arco zigomático para baixo, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular e meato acústico externo atópico bilateral.

Caso 7

Sem avaliação radiográfica. Não realizou radiografia panorâmica devido à paciente não colaborar e TCCB não foi realizada devido a pouca idade.

Caso 8

A TCCB foi realizada aos 13 anos e 4 meses de idade. As imagens da reconstrução em 3D foram dispostas na Figura 29A-F e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 8.

Análise morfológica

Reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 13 anos 4 meses evidenciou: arco zigomático anômalo, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia, côndilos mandibulares normais, processo coronóide localizado dentro do arco zigomático do lado direito e meato acústico externo atópico bilateral.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: **maxila** normal em relação à base do crânio, **mandíbula** discretamente retruída em relação à base do crânio, **relação maxilomandibular** (no sentido anteroposterior) deficiente, **padrão de crescimento** acentuadamente vertical, **incisivos superiores** bem posicionados, **incisivos inferiores** levemente inclinados para lingual, dimensão da **maxila** normal, **mandíbula** discretamente pequena, **ramo mandibular** curto, **base anterior do crânio** curta e deflexão da base do crânio discretamente encurtada, **altura facial total** aumentada e **altura facial ântero-inferior** aumentada.

Tabela 8 - Grandezas cefalométricas do **Caso 8** (gênero feminino, idade de 13 anos e 4 meses).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S.N.A	79,4	80,6	1,2
S.N.B	69,8	77,9	8,1
A.N.B	9,6	2,6	-7
S-N.Po-Or	10,9	9,5	-1,4
S-N.ENP-ENA	29,3	11,0	-18,3
S-N.Go-Gn	62,8	34,9	-27,9
N.S.Ba	126,9	131,4	4,5
Po-Or.Go-Me	54,8	27,9	-26,9
1.PP	114,0	114,1	0,1
IMPA	80,6	92,4	11,8
Po-Or. III – CMI	32,0	8,8	-23,2
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	50,9	51,1	0,2
Co-Gn	113,6	116,0	2,4
Co-Go	48,4	55,8	7,4
S-N	60,7	69,9	9,2
Me-N	127,2	119,6	-7,6
AFAI	74,7	66,4	-8

Figura 29 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 8 na idade de 13 anos 4 meses. **(A)** vista frontal, **(B)** posterior, **(C-D)** perfil direito e esquerdo, **(E)** vista inferior e **(F)** superior. Note: arco zigomático anômalo, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia, processo coronóide localizado dentro do arco zigomático do lado direito e meato acústico externo atípico bilateral.

Caso 9

A telerradiografia digital foi realizada aos 7 anos e 1 mês de idade e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 9. A TCCB não foi realizada devido à idade inferior a 9 anos.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: **maxila** protruída em relação à base do crânio, **mandíbula** levemente protruída em relação à base do crânio, **relação maxilomandibular** (no sentido anteroposterior) regular, **padrão de crescimento** normal, **incisivos superiores** levemente inclinados para vestibular, **incisivos inferiores** levemente inclinados para lingual, dimensão da **maxila** pequena, **mandíbula** pequena, **ramo mandibular** encurtado, **base anterior do crânio** reduzida e deflexão da base do crânio normal, **altura facial total** reduzida e **altura facial ântero-inferior** extremamente reduzida.

Tabela 9 - Grandezas cefalométricas do **Caso 9** (gênero feminino, idade de 7 anos).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S.N.A	87,7	81,8	-5,9
S.N.B	80,6	77,1	-3,5
A.N.B	7,1	4,7	-2,4
S-N.Po-Or	2,1	6,1	4
S-N.ENP-ENA	9,6	9,3	-0,3
S-N.Go-Gn	33,8	37,3	3,5
N.S.Ba	126,7	127,7	1
Po-Or.Go-Me	34,7	32,9	-1,8
1.PP	115,9	112,6	-3,3
IMPA	78,5	89,9	11,4
Po-Or. III – CMI	24,5	11,2	-13,3
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	38,3	46,6	8,3
Co-Gn	80,0	99,3	19,3
Co-Go	34,8	45,8	11
S-N	48,1	64,6	16,5
Me-N	76,1	103,1	27
AFAI	41,8	59,7	17,9

Caso 10

A telerradiografia digital foi realizada aos 8 anos e 7 meses de idade e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 10. A TCCB não foi realizada devido à idade inferior a 9 anos.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: **maxila** levemente retruída em relação à base do crânio, **mandíbula** levemente retruída em relação à base do crânio, **relação maxilomandibular** (no sentido anteroposterior) bem posicionada, **padrão de crescimento** acentuadamente vertical, **incisivos superiores** acentuadamente inclinados para vestibular, **incisivos inferiores** acentuadamente inclinados para lingual, dimensão da **maxila** aumentada, **mandíbula** aumentada, **ramo mandibular** discretamente curto, **base anterior do crânio** aumentada e deflexão da base do crânio normal, **altura facial total** aumentada e **altura facial ântero-inferior** aumentada.

Tabela 10 - Grandezas cefalométricas do **Caso 10** (gênero feminino, idade de 8 anos).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S.N.A	79,1	81,0	1,9
S.N.B	74,5	76,7	2,2
A.N.B	4,6	4,2	-0,4
S-N.Po-Or	4,2	6,5	2,3
S-N.ENP-ENA	25,1	8,8	-16,3
S-N.Go-Gn	49,8	36,2	-13,6
N.S.Ba	126,9	128,9	2
Po-Or.Go-Me	48,9	31,7	-17,2
1.PP	122,1	113,6	-8,5
IMPA	72,8	91,2	18,4
Po-Or. III – CMI	27,9	12,7	-15,2
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	53,1	47,1	-6
Co-Gn	107,8	103,1	-4,7
Co-Go	45,3	48,0	2,7
S-N	70,3	66,1	-4,2
Me-N	125,7	106,6	-19,1
AFAI	74,1	61,3	-12,8

Caso 11

A TCCB foi realizada aos 9 anos de idade. As imagens da reconstrução em 3D foram dispostas na Figura 30A-F e os resultados das medidas cefalométricas foram relacionados na Tabela 11.

Análise morfológica

Reconstrução de tecido duro em 3D de TCCB aos 9 anos evidenciou: assimetria de face, órbitas assimétricas, osso zigomático hiperplásico arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular, processo coronóide anormal do lado esquerdo, côndilo mandibular hipoplásico bilateralmente, meato acústico externo atópico bilateral e osso temporal anômalo.

Análise cefalométrica

A análise das medidas cefalométrica mostrou: **maxila** acentuadamente protruída em relação à base do crânio, **mandíbula** acentuadamente retruída em relação à base do crânio, **relação maxilomandibular** (no sentido anteroposterior) deficiente, **padrão de crescimento** vertical, **incisivos superiores** acentuadamente inclinados para lingual, **incisivos inferiores** acentuadamente inclinados para vestibular, dimensão da **maxila** reduzida, **mandíbula** acentuadamente pequena, **ramo mandibular** extremamente curto, **base anterior do crânio** curta e deflexão da base do crânio reduzida, **altura facial total** reduzida e **altura facial ântero-inferior** aumentada.

Tabela 11 - Grandezas cefalométricas do **Caso 11** (gênero feminino, idade de 9 anos).

Grandezas cefalométricas	Valores individuais	Média de referência (Martins et al 1998)	Diferença
Medidas Angulares (°)			
S.N.A	85,2	80,9	-4,3
S.N.B	71,4	77,0	5,6
A.N.B	13,8	3,8	-10
S-N.Po-Or	2,4	6,9	4,5
S-N.ENP-ENA	12,1	8,8	-3,3
S-N.Go-Gn	53,7	35,3	-18,4
N.S.Ba	120,2	129,1	8,9
Po-Or.Go-Me	56,1	30,8	-25,3
1.PP	111,9	115,0	3,1
IMPA	96,2	91,0	-5,2
Po-Or. III – CMI	27,6	12,7	-14,9
Medidas Lineares (mm)			
ENP-ENA	38,9	46,6	7,7
Co-Gn	72,8	104,5	31,7
Co-Go	27,1	48,1	21
S-N	60,8	66,2	5,4
Me-N	99,3	107,0	7,7
AFAI	63,1	61,5	-1,6

Figura 30 - Reconstrução de tecido duro em 3D da TCCB do Caso 10 na idade de 9 anos. **(A)** vista frontal, **(B)** posterior, **(C-D)** perfil direito e esquerdo, **(E)** vista inferior e **(F)** superior. Note: assimetria de face, órbitas assimétricas, osso zigomático anômalo, arco zigomático inclinado para baixo, meato acústico externo atípico bilateral, hipoplasia de maxila, micrognatia, retrognatia e assimetria mandibular, processo coronóide anormal do lado esquerdo. O osso temporal anômalo.

Tabela 12 - Principais achados radiológicos dos indivíduos com DMF tipo Bauru da presente casuística.

Achados radiológicos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	f (%)
Idade na data do exame	15a10m	47a	38a	13a4m	48a	12a2m	13a4m	7a11m	8a4m	9a	
Gênero	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
Análise morfológica											
Assimetria facial	+	+	-	+	+	+	+	N/A	N/A	+	(7/8) 87,5%
Órbitas assimétricas	+	+	+	+	+	+	+	N/A	N/A	+	(8/8) 100%
Arco zigomático inclinado para baixo	+	+	+	+	+	+	+	N/A	N/A	+	(8/8) 100%
Hipoplasia de maxila	+	+	+	+	+	+	+	N/A	N/A	+	(8/8) 100%
Cavidade Glenóide hipoplásica	+	+	+	+	+	-	-	N/A	N/A	-	(5/8) 62,5%
Côndilos mandibulares hipoplásicos	+	+	+	+	+	-	-	N/A	N/A	+	(6/8) 75%
Processo coronóide anômalo	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	(3/8)37,5%
Profundidade da incisura da mandíbula reduzida	+	+	+	+	+	-	-	N/A	N/A	-	(5/8) 62,5%
Assimetria mandibular	+	+	+	+	+	+	+	N/A	N/A	+	(8/8) 100%
Micrognatia e Retrognatia	+	+	+	+	+	+	+	N/A	N/A	+	(8/8) 100%
Meato acústico externo atópico	+	+	+	+	+	+	+	N/A	N/A	+	(8/8) 100%
Análise cefalométrica											
Padrão de crescimento vertical	+	N/A	+	+	N/A	+	+	-	+	+	(7/8) 87,5%
Dimensão da maxila reduzida	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	(6/10)60%
Mandíbula pequena	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(10/10)100%
Ramo mandibular curto	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(10/10)100%
Altura facial total reduzida	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	(5/10)50%
Altura facial ântero-inferior aumentada	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	(7/10)70%

F= sexo feminino; += presença de sinal clínico; -= ausência de sinal clínico; N/A= não avaliada.

5.4 AVALIAÇÃO AMOSTRAL

A avaliação amostral foi realizada com a média dos valores obtidos nas medidas cefalométricas, dos indivíduos com DMF tipo Bauru, os valores foram comparados com a média de 12 anos de idade e o Teste t de *Student* foi adotado com nível de significância de 5%.

Análise cefalométrica

Quando comparado aos valores de referência, os pacientes da amostra demonstraram uma **mandíbula** acentuadamente retruída em relação à base do crânio, **relação maxilomandibular** (no sentido anteroposterior) deficiente, **padrão de crescimento** acentuadamente vertical, **incisivos inferiores** acentuadamente inclinados para lingual, **mandíbula** acentuadamente pequena e **ramo mandibular** extremamente curto.

Tabela 13 - Média das grandezas cefalométricas e a comparação com os valores de referência para 12 anos de idade (Teste t).

Grandezas cefalométricas	Valores médios	DP	Média de referência (Martins et al 1998)	DP	Diferença	p
Medidas Angulares (°)						
S.N.A	78,3	6,0	81,1	3,5	2,8	0,141
S.N.B	70,5	5,2	78,9	3,1	8,4	<0,001**
A.N.B	8,6	4,1	2,2	2,4	-6,4	<0,001**
S-N.Po-Or	8,3	4,1	7,6	3,3	-0,7	0,610
S-N.ENP-ENA	19,3	7,4	9,3	3,4	-10	<0,001**
S-N.Go-Gn	56,9	12,2	33,2	5,0	-23,7	<0,001**
N.S.Ba	132,3	7,4	128,9	4,4	-3,4	0,138
Po-Or.Go-Me	54,8	10,9	27,7	2,9	-27,1	<0,001**
1.PP	106,9	18,3	116,4	5,0	9,5	0,051
IMPA	80,1	9,3	94,5	6,4	14,4	<0,001**
Po-Or. III – CMI	36,3	17	8,9	2,6	-27,4	0,001*
Medidas Lineares (mm)						
ENP-ENA	61,4	27,5	50,4	3,7	-11	0,102
Co-Gn	100,1	13,4	113,7	5,3	13,6	<0,001**
Co-Go	36,6	8,1	53,1	4,2	16,5	<0,001**
S-N	61,1	11,2	69,5	3,2	8,4	0,006*
Me-N	105,4	24,7	114,8	7,6	9,4	0,144
AFAI	69,9	11,8	64,2	6,0	-5,7	0,102

*p<0,05; **p<0,001; DP= desvio padrão.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A disostose mandibulofacial é representada por um grupo de condições raras, clínica e geneticamente heterogêneas, caracterizadas principalmente por fendas palpebrais inclinadas para baixo, coloboma de pálpebra inferior, hipoplasia de osso zigomático, micrognatia e microtia (Guion-Almeida et al 2009, Lines et al 2012 e Wieczorek 2013). As anomalias craniofaciais observadas nas DMFs resultam de falha no desenvolvimento do primeiro e segundo arcos faríngeos, os quais são derivados de células da crista neural (Passos-Bueno, Ornelas e Fanganiello 2009, Senggen et al 2011 e Wieczorek 2013). Até o momento, 8 tipos diferentes de DMFs tem sido descritos na literatura, incluindo síndrome de Treacher-Collins (OMIM 154500; 248390 e 613717), DMF tipo Toriello (OMIM 301950), DMF com macroblefaro e macrostomia (OMIM 602562), DMF tipo Bauru (OMIM 604830), DMF com ptose palpebral (OMIM 608257), DMF tipo Guion-Almeida (OMIM 610536) (Johns Hopkins University 2011b, 2011i, 2011j, 2011k, 2011l, 2013b, 2013d, 2013f), DMF com coloboma de pálpebra inferior e fissura de palato (Stevenson et al 2007) e DMF com coloboma de pálpebra inferior e alopecia (Zechi-Ceide et al 2010). Até pouco tempo, apenas a síndrome de Treacher-Collins (Tipo 1; OMIM 154500) tinha a etiologia genética definida. No entanto, nos últimos três anos, com o avanço das técnicas de genotipagem (*microarrays* de SNPs e *aCGH*) e de sequenciamento (exoma), os genes causadores de algumas das DMFs, das DAFs, bem como de outras condição com sobreposição clínica à DMF, puderam ser identificados, incluindo os genes *DHODH* (síndrome de Miller), *EFTUD2* (DMF tipo Guion-Almeida), *GNAI3* (síndrome auriculocondilar 1), *PLCB4* (síndrome auriculocondilar 2), *SF3B4* (síndrome de Nager) e *EIF4A3* (síndrome Richieri-Costa-Pereira) (Dixon et al 2006, Ng et al 2010, Dauwerse et al 2011, Bernier et al 2012, Favaro et al 2012, Lines et al 2012 e Rieder et al 2012). Na grande maioria das DMFs o número de casos descritos é reduzido e pouco se sabe sobre a história natural das síndromes em questão. A exemplo disso destaca-se a DMF tipo Bauru, foco desse estudo, a qual foi inicialmente descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998) em 5 indivíduos de uma mesma família, os quais apresentaram hipoplasia malar, FL/P, micrognatia, fenda palpebral inclinada para baixo e anomalias de orelhas. Desde então, apenas um caso isolado foi reportado por Zechi-Ceide e Guion-Almeida (1999). O padrão de

distribuição dos indivíduos afetados na família descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998) sugeriu herança autossômica dominante, mas a possibilidade de herança dominante ligada ao X não pode ser excluída. Com o objetivo de melhor caracterizar o fenótipo dessa condição (refinamento fenotípico), no presente estudo foi realizada avaliação clínica e radiográfica de 11 indivíduos com diagnóstico prévio de DMF tipo Bauru, conforme estabelecido no critério de inclusão.

Todos os indivíduos incluídos nesse estudo foram do gênero feminino e, até o presente momento, somente um indivíduo do gênero masculino foi descrito (Marçano e Richieri-Costa 1998), o que sugere desvio para o gênero feminino. Maior ocorrência de indivíduos do gênero feminino tem sido observada também na síndrome Richieri-Costa-Pereira (SRCP) (Richieri-Costa e Pereira 1992 e Favaro et al 2011). Richieri-Costa e Pereira (1992) descreveram 5 meninas com padrão de anomalias caracterizado por baixa estatura, sequência de Robin, fissura mandibular e anomalia de membros. Devido à recorrência familiar, à consanguinidade e ao óbito precoce de meninos afetados, os quais apresentavam fenótipo mais grave (incluindo apodia), os autores consideraram a possibilidade dessa nova síndrome ser causada por um gene autossômico recessivo subletal para o gênero masculino (Richieri-Costa e Pereira 1992). No entanto, essa hipótese foi posteriormente descartada com a publicação de indivíduos do gênero masculino, os quais apresentaram quadro clínico similar aquele observado em indivíduos do gênero feminino (Richieri-Costa e Pereira 1993, Richieri-Costa e Brandão-Almeida 1997 e Favaro et al 2011). Favaro et al (2011) revisando os casos já publicados e os casos novos pertencentes à casuística do HRAC-USP observaram razão sexual de 1,8F:1M. No entanto, a diferença entre a proporção do gênero feminino e masculino foi menor (1,3F:1M) quando eles consideraram todos os indivíduos afetados nas famílias (incluindo os que não foram clinicamente avaliados devido ao óbito precoce). De acordo com os autores, esse fato ilustra a gravidade da condição, onde muitos indivíduos foram a óbito antes da assistência médica e, reforça a hipótese de que o gene não é subletal para o gênero masculino. Em relação à DMF tipo Bauru, óbito de indivíduo do gênero masculino foi observado apenas na família descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998), no entanto esse indivíduo foi referido como sendo fenotipicamente normal. Embora a razão sexual observada na presente casuística (a qual inclui a família descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998) indique desvio para o gênero

feminino, o número de indivíduos estudados ainda é pequeno para suportar essa conclusão e, não é possível, nesse estágio de delineamento sindrômico, excluir a possibilidade de que os indivíduos do gênero masculino tenham sido subdiagnosticados.

As médias das idades paternas e maternas na época da concepção, observadas neste estudo, foram $29,27 \pm 6,72$ anos e $25,27 \pm 6,08$ anos, respectivamente e não diferiram das obtidas por Zechi, Rodini e Pereira (1993) para a população normal ($29,6 \pm 6,1$ anos para a idade paterna e $26,1 \pm 5,7$ anos para idade materna), indicando que não há influência das idades paternas e maternas na etiologia da condição.

Levantamento de dados gestacionais mostrou uso materno de metildopa no Caso 11, devido à hipertensão arterial. As doenças hipertensivas da gravidez contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade tanto materna quanto fetal (Pascoal 2002 e Moura et al 2011). Os inibidores de enzimas conversoras de angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II podem agravar a isquemia uterina e causar insuficiência renal no feto, sendo contraindicados na gestação (Pascoal 2002). Hipertensão arterial materna associada a medicamento vasoativo confere risco aumentado para microssomia hemifacial (OMIM 164210), uma anomalia de primeiro e segundo arcos faríngeos caracterizada por assimetria facial, dermóide epibulbar, coloboma de pálpebra superior, hipoplasia de ramo mandibular unilateral, anomalia de orelha externa unilateral, apêndice pré-auricular e anomalias vertebrais. O medicamento metildopa, utilizado pela mãe do Caso 11, é um pró-fármaco anti-hipertensivo que promove estimulação alfa-adrenérgica do sistema nervoso central, diminuindo a resistência vascular de forma que não influi muito no débito e na frequência cardíaca (Brunton et al 2005). A metildopa tem sido o medicamento mais indicado para hipertensão arterial na gestação (Pascoal 2002) e, de acordo com informações contidas na bula do medicamento, os estudos clínicos mostraram que não houve evidência de que esse medicamento causasse anomalias fetais (Metildopa 2013), sugerindo, dessa forma, que o uso materno de metildopa não está associado ao quadro clínico do Caso 11. A ausência de exposição materna a outros agentes tóxicos, infecciosos ou traumáticos e a radiação (raios-X), na presente casuística, reforça a hipótese de etiologia genética para a DMF tipo Bauru.

Em relação à história familiar, não foi observada consanguinidade parental em nenhum dos casos estudados. Recorrência familiar foi observada em 6 dos 11 casos da presente casuística, a saber: Casos 1-5, pertencentes à mesma família (Família 1; Figuras 11-15), a qual foi descrita por Marçano e Richieri Costa (1998) e, Caso 10. Dois dos 5 indivíduos pertencentes à Família 1 (Casos 4 e 5) não foram descritos anteriormente e, um deles (Caso 5) foi considerado normal na publicação original de Marçano e Richieri Costa (1998) pelo fato de não apresentar fissura. Entretanto, a avaliação genético-clínica, realizada nesse estudo, evidenciou padrão de anomalias similares aos de outros membros afetados de sua família (vide descrição clínica item 5.2 e Figura 15A-F). O padrão de distribuição dos casos na Família 1 foi compatível com herança autossômica dominante, conforme mencionado por Richieri-Costa e Marçano (1998). Entretanto, a ausência de transmissão da síndrome de indivíduo de gênero masculino para indivíduo de gênero masculino não permite excluir, nesse momento, a possibilidade de herança dominante ligada ao X para essa família. A história familiar do Caso 10, por sua vez, mostrou recorrência de sequência de Robin em irmã desse indivíduo. Devido ao óbito precoce, não foi possível avaliar clinicamente essa criança. No entanto, considerando que 27% dos indivíduos dessa casuística (incluindo o Caso 10) apresentaram sequência de Robin (Tabela 1), em muitos casos como diagnóstico primário, a irmã do Caso 10 foi considerada afetada. Devido à ausência de sinais clínicos da DMF tipo Bauru nos pais do Caso 10, o padrão de distribuição, nessa família, foi sugestivo de herança autossômica recessiva. No entanto, não foi possível descartar a possibilidade de penetrância reduzida do gene (característica comum em gene autossômico dominante) em um dos pais desse indivíduo. Não é possível descartar, ainda, a possibilidade de mosaicismismo gonadal, mecanismo no qual um dos parentais apresenta mutação em gene autossômico dominante ou dominante ligado ao X nas células germinativas (Anazi, Al-Sabban e Alkuraya 2013). A possibilidade de diferentes padrões de herança gênica, na presente casuística, sugere heterogeneidade genética para a DMF tipo Bauru. Heterogeneidade genética há muito tem sido sugerida para explicar casos de STC com recorrência em irmãos (Richieri-Costa et al. 1993), com alterações cromosômicas que não envolviam a região 5q (Arn, Mankinen e Jabs 1993) ou casos de STC sem mutação no gene *TCOF1* (Splendore 2000). Recentemente, Dauwerse et al (2011) encontraram deleção do gene *POLR1D* (13q12.2) em um indivíduo com STC sem mutação no

gene *TCOF1*. Esses autores identificaram, ainda, mutação heterozigota no gene *POLR1D* (13q12.2) em 22 indivíduos com fenótipo típico ou sobreposto à *STC*, os quais também não tinham mutação no gene *TCOF1*. Nesse mesmo estudo, Dauwerse et al (2011) identificaram mutação heterozigota composta no gene *POLR1C* (6p21.1) em outros três indivíduos com *STC* e sem mutação no gene *TCOF1* (dois irmãos estudados por Splendore et al (2000) e caso isolado) confirmando a hipótese de heterogeneidade genética. A presença de mutação heterozigota composta nesses indivíduos confirmou, ainda, a hipótese de herança autossômica recessiva para alguns casos de *STC*. Heterogeneidade genética tem sido também observada na síndrome auriculocondilar (*SAC*). Masotti et al (2008) por meio de estudo de ligação em duas famílias brasileiras com *SAC*, identificou ligação para a região 1p21.1-q23.3 em uma delas. Como a região candidata não pode ser confirmada para a outra família, os autores sugeriram que havia heterogeneidade genética na condição. Posteriormente, Rieder et al (2012) por meio do exoma e sequenciamento de *Sanger* encontraram mutação heterozigota no gene *GNAI3* (1p13.3) em dois indivíduos com *SAC* e mutação heterozigota no gene *PLCB4* (20p12.3-p12.2) em outros 5 indivíduos com essa condição, confirmando, assim, a heterogeneidade genética. Mais recentemente, Gordon et al (2013) identificaram outras seis mutação heterozigota no gene *PLCB4* em seis indivíduos com diagnóstico de *SAC* e uma mutação heterozigota no gene *GNAI3* em outro indivíduos afetado. Os autores identificaram, ainda, uma deleção intragênica em homozigose no gene *PLCB4* em um caso de *SAC* com apnéia central, cujos pais foram consanguíneos e fenotipicamente normais, indicando herança autossômica recessiva para a condição. Os autores comentaram que a *SAC* não é somente geneticamente heterogênea, mas apresenta, ainda, heterogeneidade de mecanismo mutacional e de modelo de herança, podendo o gene *PLCB4* apresentar herança autossômica recessiva ou dominante, dependendo da natureza da alteração gênica. Com base nas informações acima citadas e na observação, na presente casuística, de uma família com provável herança autossômica dominante e outra com provável herança autossômica recessiva é possível que a DMF tipo Bauru também apresente heterogeneidade genética. Esse assunto poderá ser esclarecido no futuro com a identificação do gene (s) responsável (is) pela condição. Triagem de mutação no gene *EFTUD2* foi realizada no Caso 2 da presente casuística, mas nenhuma alteração foi encontrada, indicando que esse gene não é responsável pela DMF tipo

Bauru na família originalmente descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998). Faz-se necessária análise de outros genes relacionados à DMFs, tais como *TCOF1*, *GNAI3*, *PLCB4*, entre outros. Estudos moleculares adicionais, tais como genotipagem de SNP ou exoma podem ser necessários para a identificação do gene (s) responsável (is) por essa condição.

Em relação à presença de outras anomalias na família dos indivíduos estudados, foi observado retroposicionamento mandibular na mãe do Caso 11. Esse sinal clínico foi referido, ainda, na avó materna desse indivíduo. A possibilidade de presença de retroposicionamento mandibular em dois membros dessa família sugere recorrência familiar com expressividade variável, onde a mãe e a avó materna do Caso 11 teriam expressão leve da condição. Vale ressaltar que esse indivíduo apresentou sequência de Robin (SR) e, alguns autores tem considerado a hipoplasia mandibular presente em outros membros da família do probando como recorrência da SR (Carroll et al 1971 e Holder-Espinasse et al 2001). No entanto, não é possível, nesse momento, descartar a possibilidade do retroposicionamento mandibular na família do Caso 11 tratar-se de um achado fortuito. A descrição de casos adicionais e a avaliação de familiares (incluindo avaliação radiológica da mandíbula) fazem-se necessárias para melhor definição desse assunto.

Os principais achados clínicos observados na presente casuística (Tabela 1) foram frontal curto (63,6%), estreitamento bitemporal (90,9%), fâcies alongado (63,6%), sobrancelhas arqueadas (90,9%), pálpebras superiores inclinadas para baixo (90,9%), ponte nasal alta (90,9%), hipoplasia de face média (100%), fissura orofacial (72,8%), lábio inferior grosso e evertido (72,7%), micrognatia (100%), orelhas pequenas (54,5%), posteriormente rodadas (81,8%) e de implantação baixa (72,7%), tragus hipoplásico (72,7%), lobo hipoplásico (72,7%) e perda auditiva (100%). Achados clínicos adicionais incluíram agenesias dentárias (20%), pilificação na região cervical (45,4%), obstrução respiratória (45,4%), dificuldade alimentar (27,2%), atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (27,2%) e dificuldade de aprendizagem (45,4%).

O padrão facial típico foi caracterizado por frontal curto, pálpebras superiores inclinadas para baixo, ponte nasal alta, hipoplasia de face média e de região zigomática, fissura orofacial, lábio inferior grosso e evertido e micrognatia acentuada. O padrão facial apresentado pelos indivíduos, da presente casuística, se mostrou

distinto da STC e de outras DMFs. O tipo de fissura orofacial foi variável nesse estudo e incluiu: FL (9%), FLP (27,3%) e FP (36,3%). Para o nosso conhecimento, FL/P, presente em 36,3% dos casos estudados, não tem sido relatada em outras DMFs. De acordo com Wieczorek (2013), em sua revisão de DMFs e de disostose acrofaciais (DAFs), a FL/P é um sinal clínico discriminatório para a DMF tipo Bauru. Vale ressaltar que FL/P, até o momento, tem sido observada apenas na família inicialmente descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998). No entanto, esses autores observaram que um dos indivíduos afetados (Paciente 5) por eles estudados não apresentava fissura orofacial. É interessante notar que o Caso 5 da presente casuística, a qual é filha da Paciente 5 de Marçano e Richieri-Costa, assim como sua mãe, não apresentou fissura orofacial. A FP é um achado relativamente frequente (28-33% dos casos) em indivíduos com STC (Dixon, Trainor e Dixon 2007, Chang e Steinbacher 2012) e, ela também tem sido observada em outras DMFs tais como DMF tipo Guion-Almeida (Guion-Almeida et al 2006, 2009 e Wieczorek et al 2009), DMF com coloboma de pálpebra inferior e fissura de palato (Stevenson et al 2007) e DMF com coloboma de pálpebra inferior, fissura de palato e alopecia (Zechi-Ceide et al 2010). FP como parte da sequência de Robin (SR) foi descrita por Zechi-Ceide e Guion-Almeida (1999) em uma menina com DMF tipo Bauru, cujo padrão facial foi muito similar ao Paciente 5 descrita por Marçano e Richieri-Costa (1998). Dentre os indivíduos com FP da presente casuística, 27,3% apresentou esse sinal clínico como parte da SR (Casos 6, 8 e 10). A SR é caracterizada pela tríade de anomalias: micrognatia, glossoptose e fissura de palato (Gorlin, Cohen e Hennekam 2001). De acordo com a maioria dos autores, a micrognatia (hipoplasia mandibular) tem sido considerada a anomalia primária na SR. A retração do queixo, causada pela micrognatia, impede que a língua ocupe sua posição normal, permanecendo retroposicionada e impedindo a fusão das lâminas palatinas, o que leva à fissura de palato (Gorlin, Cohen e Hennekam 2001). Micrognatia foi presente em 100% dos indivíduos da presente casuística e, a possibilidade de que ela tenha disparado a ocorrência da SR deve ser considerada. Alguns autores têm sugerido o diagnóstico de SR mesmo na ausência de fissura de palato (Marques et al 2005 e Marques et al 2008), assim como o observado no Caso 7 da presente casuística, no qual a micrognatia foi associada à glossoptose. Dessa forma, o Caso 7 foi considerado, nesse trabalho, como tendo SR. O seguimento genético-clínico dos indivíduos da presente casuística (Figuras 11-14) mostrou agravamento do fenótipo facial.

Inicialmente os indivíduos foram considerados como portadores de FL/P ou SR não sindrômicas, no entanto, com a evolução fenotípica as alterações faciais, principalmente a hipoplasia mandibular, foram mais evidentes.

Anomalias auriculares menores foram frequentes na presente casuística. Cerca de 54,5% apresentaram orelhas pequenas, 72,7%, implantação baixa das orelhas; 81,8%, orelhas posteriormente rodadas e, 72,7%, tragus e lobo hipoplásicos. Anomalias auriculares são achados frequentes nas DMFs e nas síndromes de primeiro e segundo arcos faríngeos. Essas alterações incluem microtia de grau variável, alteração de implantação das orelhas, anomalias da porção superior do hélice e anti-hélice, alteração na junção do terço médio, atresia de conduto auditivo externo, entre outras. Em muitas dessas condições as alterações auriculares estão associadas à perda auditiva, condutiva ou sensorineural (Guion-Almeida et al 2002, Guion-Almeida et al 2006, Dixon, Trainor e Dixon 2007, Masotti et al 2008, Wieczorek et al 2009, Zechi-Ceide et al 2010 e Wieczorek 2013). Perda auditiva condutiva foi observada em 100% dos casos avaliados na presente casuística. A ocorrência de perda auditiva condutiva tem sido referida com frequência entre os pacientes com FLP e FP, geralmente relacionada à presença de otite média. Essa, por sua vez, ocorre em função de ventilação deficiente da orelha média, ocasionada pela inserção inadequada do músculo elevador do palato, alterando a movimentação da tuba auditiva e resultando em obstrução funcional da tuba e pressão negativa da orelha média (Zambonato et al 2009). De acordo com Gani, Kinshuck e Sharma (2012) crianças com FP tem alta incidência de otite de orelha média, sendo presente em cerca de 90% dos casos antes de 6 anos de idade e, segundo os autores, 45% das crianças com FP sofrem de infecções recorrentes de orelha média. Na presente casuística não foi realizado estudo audiológico sistematizado para afirmar que a perda auditiva condutiva observada tenha sido relacionada à otite média de repetição. No entanto, TC de osso temporal realizada em dois dos indivíduos com FLP (Caso 1 e Caso 4) mostrou otite média secretora e alteração da cavidade timpânica, indicando que a perda auditiva nesses casos pode ter sido resultante de otite média, secundária a FP. No Caso 6 foi observado por meio de avaliação clínica e audiológica, otites médias de repetição, as quais evoluíram de perda auditiva condutiva para anacusia, reforçando a hipótese de que a otite média de repetição, pelo menos em parte dos casos, é responsável pela

perda auditiva condutiva. No entanto, é interessante notar que a perda auditiva do Caso 2 não pode ser justificada por otite média em consequência de FP, pois esse indivíduo não apresentou fissura de palato. Alteração de orelha média tem sido observado em algumas das DMFs, tais com STC e DMF tipo Guion-Almeida (Wieczorek et al 2009 e Conte et al 2011), no entanto a TC de osso temporal realizada no Caso 2 mostrou condutos auditivos externos, cadeias ossiculares, cócleas, vestíbulo, canais semicirculares e condutos auditivos internos normais. Estudo sistematizado da audição dos indivíduos da presente casuística se faz necessário para melhor definição do aspecto audiológico da DMF tipo Bauru.

Outros aspectos clínicos observados nos indivíduos da presente casuística foram dificuldade respiratória e alimentar. Todos os casos SR da presente casuística apresentaram dificuldade respiratória e/ou alimentar (Tabela 1), o que é esperado, uma vez que clinicamente, a SR é caracterizada por obstrução respiratória (tipo I e tipo II) (Cohen 1999) e dificuldade alimentar (Marques et al 2005). Apenas um dos casos com FLP (Caso 1) apresentou dificuldade respiratória após a idade de 7 anos. Essa foi agravada com o avanço da idade, resultando em parada cardiorrespiratória e risco de morte para esse indivíduo. De acordo com dados de prontuário desse indivíduo, a dificuldade respiratória foi relacionada à posteriorização da língua em função da micrognatia acentuada. Dificuldade respiratória é um achado frequente em indivíduos com síndrome de primeiro e segundo arcos faríngeos, sendo observada na STC, SAC e síndrome Richieri-Costa-Pereira (Richieri-Costa e Pereira 1992, Guion-Almeida et al 2002, Favaro et al 2011 e Bauer et al 2013). Nessa última, há alteração estrutural de laringe e de epiglote (Tabith e Bento-Gonçalves 1996, Tabith e Bento-Gonçalves 2003 e Miguel et al 2012). De acordo com Miguel et al (2012) os movimentos de dobra da ariepiglote e anteriorização da aritenóide, observadas nos indivíduos com síndrome Richieri-Costa-Pereira, possivelmente, funcione como um mecanismo de proteção para a aspiração laringeal durante a deglutição. Avaliação específica da laringe nos indivíduos com DMF tipo Bauru não tem sido realizada. Esses dados poderiam auxiliar na ampliação do conhecimento clínico da DMF tipo Bauru.

Cerca de 27% dos indivíduos da presente casuística apresentaram atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e 45,4%, dificuldade de aprendizagem, sugerindo que esses sinais clínicos fazem parte do espectro clínico da condição. Atraso de

desenvolvimento faz parte do espectro clínico da DMF tipo Guion-Almeida e DMF tipo Toriello. Estudos futuros com avaliação sistematizada das habilidades intelectuais e cognitivas dos indivíduos da presente casuística poderão contribuir com o conhecimento da DMF tipo Bauru.

Outro achado clínico adicional observado na presente casuística foi a agenesia dentária, observada em 20% dos indivíduos. Agenesia dentária também tem sido observada em outras síndromes de primeiro e segundo arcos faríngeos. Da Silva Dalben et al (2006) identificaram agenesias dentárias em 33.3% dos indivíduos com STC por eles estudados e Favaro et al (2011) relataram agenesia de incisivos centrais inferiores em 80% dos indivíduos com síndrome Richieri-Costa-Pereira por eles estudados. Portanto, a possibilidade da agenesia dentária fazer parte do espectro clínico da DMF tipo Bauru deve ser considerada.

Em relação aos achados radiográficos, a análise morfológica em 3D mostrou assimetria facial (87,5%), órbitas assimétricas (100%), arco zigomático inclinado para baixo (100%), hipoplasia de maxila (100%), cavidade glenóide hipoplásica (62,5%), côndilos mandibulares hipoplásicos (75%), processo coronóide anômalo (37%), profundidade da incisura da mandíbula reduzida (62,5%), assimetria mandibular (100%), micrognatia e retrognatia (100%) e meato acústico externo atópico (100%). A análise cefalométrica dos indivíduos da presente casuística por sua vez, mostrou, principalmente, padrão de crescimento vertical (87,5%), dimensão da maxila reduzida (60%), mandíbula pequena (100%) e retruída (87,5%), ramo mandibular curto (100%), relação maxilomandibular deficiente (85,7%), altura facial total reduzida (50%), base anterior do crânio curto (50%) e altura facial ântero-inferior aumentada (70%). Devido à diversidade na idade dos pacientes da presente casuística a média das grandezas cefalométricas foram comparadas com as médias do padrão cefalométrico aos 12 anos de idade, momento que marca o início da dentadura permanente e que costuma servir de base para execução da análise cefalométrica na atividade clínica da Ortodontia. Nessa comparação, apenas crescimento vertical, mandíbula pequena e retruída, ramo mandibular curto, relação maxilomandibular deficiente e base anterior do crânio curto foram estatisticamente significativas. No entanto, devido ao tamanho da casuística e a raridade da síndrome, foi considerado a possibilidade dos demais achados cefalométricos também fazerem parte do espectro clínico da DMF tipo Bauru.

A alteração de arco zigomático, presente em todos os indivíduos incluiu, principalmente, a inclinação do arco zigomático (100 % dos casos). O arco zigomático é uma das partes mais importantes da face média. Ele é composto de três segmentos: o processo malar da maxila (medialmente), osso zigomático (centro) e osso temporal (posterolateralmente) (Allanson et al 2009a). Seu desenvolvimento está diretamente relacionado com o desenvolvimento do tamanho e largura da face média. Embora alteração de arco zigomático seja sinal clínico patognomônico para o diagnóstico de DMF (Wieczoreck et al 2013), dados de avaliação radiológica dessa estrutura são escassos. Na STC as alterações do arco zigomático incluem ausência ou hipoplasia grave do processo zigomático do osso temporal, deformação ou aplasia do zigomático, deficiência do corpo do zigomático e hipoplasia ou fissura do arco zigomático (Ma et al 2011, Senggen et al 2011, Chang e Steinbacher 2012 e Wong et al 2013). Fissura de arco zigomático também foi observada por Luquetti et al (2013) em um indivíduo com DMF tipo Guion-Almeida. Para o nosso conhecimento, a inclinação de arco zigomático, frequente em 100% dos indivíduos da presente casuística, não tem sido relatada em outras DMFs, sugerindo que esse sinal clínico pode ser um achado clínico importante no diagnóstico diferencial. No entanto, devido a ausência de dados de avaliação radiológica em outras DMFs, essa hipótese deve ser confirmada.

Embora a assimetria facial tenha sido observada em 100% dos indivíduos avaliados na presente casuística, ambos os lados da face foram acometidos. Assimetria facial é um achado patognomônico no espectro oculoauriculovertebral (EOAV) (OMIM164210), a condição mais comum entre as síndromes com envolvimento de primeiro e segundo arcos faríngeos, com incidência de 1:5600 nascidos vivos (Sze et al 2002). Clinicamente é caracterizada por assimetria facial, microsomia hemifacial, dermóide epibulbar, coloboma de pálpebra superior, fissura lateral, microtia, apêndices pré-auriculares e anomalias vertebrais (Gorlin, Cohen e Hennekam 2001 e Passos-Bueno, Ornelas e Fanganiello 2009). A expressividade clínica é variável, podendo incluir desde formas graves, com quadro clínico completo, as formas mais leves com assimetria facial e apêndice pré auricular (Vendramini-Pittoli e Kokitsu-Nakata 2009 e Bauer et al 2013). Cerca de 65% dos casos de EOAV apresentam assimetria facial de grau leve e 20%, assimetria facial acentuada (Stoll et al 1998 e Gorlin, Cohen e Hennekam 2001). Johnson et al

(2011b), na revisão de síndrome de primeiro e segundo arcos faríngeos, relataram que a hipoplasia de maxila e mandíbula observada em indivíduos com EOAV são unilaterais. De acordo com Senggen et al (2011), o diagnóstico diferencial do EOAV e da DMF pode ser difícil, mas as alterações mandibulares na DMF, geralmente, são simétricas (Senggen et al 2011). Na presente casuística, embora tenha se observado a assimetria facial, a hipoplasia maxilar e mandibular, assim como alterações de outras estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos faríngeos, foram presentes bilateralmente. O acometimento de ambos os lados da face, bem como, ausência de sinais clínicos característico do EOAV (tais como coloboma de pálpebra superior, apêndices pré-auriculares e dermóide epibulbar) nos indivíduos da presente casuística claramente distingue a DMF tipo Bauru do EOAV. Outras condições com envolvimento do primeiro e segundo arcos faríngeos podem cursar com assimetria facial. Masotti et al (2008), estudando duas grandes famílias com SAC, observaram que 60% dos indivíduos apresentaram assimetria mandibular. No entanto, as alterações foram bilaterais e o padrão de anomalias, nessas famílias, foi típico de SAC. Guion-Almeida et al (2009) observaram assimetria mandibular em mãe e filho com DMF tipo Guion-Almeida. A mãe apresentou, ainda, dermóide epibulbar, mostrando clara sobreposição com EOAV. Recentemente, o grupo da Seção de Genética Clínica do HRAC-USP, em colaboração com o grupo da Dra Kim Boycott do *Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute* (Canadá) identificou mutação no gene *EFTUD2* no paciente descrito por Guion-Almeida et al (2009) e em sua mãe (dados não publicados), confirmando assim o diagnóstico clínico de DMF tipo Guion-Almeida. Sobreposição clínica da DMF tipo Guion-Almeida, causada por mutação no gene *EFTUD2*, com EOAV tem sido também demonstrada por outros autores (Luquetti et al 2012), indicando que a assimetria facial pode fazer parte do espectro clínico da DMF. Devido à sobreposição clínica da DMF tipo Bauru e DMF tipo Guion-Almeida, principalmente em relação à alteração mandibular, foi realizado análise do gene *EFTUD2*, em colaboração com o grupo da Dra Kim Boycott do *Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute* (Canadá) no Caso 2 da presente casuística, mas nenhuma alteração foi encontrada, indicando que outro gene (s) pode (m) ser (em) responsável (is) pela ocorrência da assimetria mandibular na DMF tipo Bauru.

Micrognatia e retrognatia foram presentes em 100% dos casos. A micrognatia é definida como encurtamento e estreitamento da mandíbula e, a retrognatia, como retroposicionamento da mandíbula. Nessa última, a mandíbula fica afastada do plano da face, quando vista lateralmente (Allanson et al 2009a). A micrognatia é um sinal clínico característico da DMF (Chung et al 2012 e Wieczorek 2013) e a associação com retrognatia (microretrognatia) também tem sido observada (Turner et al 2012). Estudo de análise volumétrica da mandíbula, por meio de imagem de TC em 3D em indivíduos com STC e EOAV, mostrou mandíbula anômala e hipoplásica em ambas as condições, mas, com notável diferença fenotípica. Na STC, a mandíbula é tipicamente simétrica com rotação no sentido horário e com a ponta do queixo simétrica e deficiente. No EOAV a mandíbula mostrou-se assimétrica, com um lado da face mais afetado e a ponta do queixo desviada lateralmente (Travieso et al 2012). Posnick (1997) observou, por meio de análise cefalométrica, que a altura facial total, geralmente, é aumentada em indivíduos com STC. De acordo com os autores, a combinação de maloclusão, mordida aberta anterior retrognatismo mandibular e queixo displásico nesses indivíduos, resultam do aumento da altura facial vertical e retrusão da medida horizontal. Na presente casuística, a altura facial total mostrou-se reduzida e a altura ântero-inferior, aumentada, o que difere do observado na STC. Chong et al (2008), comparando dados cefalométricos de 24 adolescentes com STC com dados obtidos do grupo controle (pareado pelo gênero), observaram que a dimensão da maxila na STC é reduzida e a mandíbula é pequena e significativamente rodada para baixo e para trás. De acordo com os autores, a alteração mandibular é responsável pelo perfil facial convexo observado na STC. Chung et al (2012) analisaram, por meio de imagem 3D de TC convencional, a morfologia mandibular de 5 indivíduos com STC e outros 5 com SR. Os autores observaram que em ambas as condições a micrognatia foi presente, mas que na SR o corpo mandibular foi pequeno e o ramo normal enquanto que, na STC, o ramo mandibular foi curto e o corpo mandibular normal. De acordo com esses autores, tem sido observado que a deficiência mandibular na SR está primariamente relacionada à projeção do corpo mandibular enquanto que, na STC a deficiência está primariamente relacionada à altura do ramo mandibular. Nos indivíduos da presente casuística foi observado comprimento mandibular reduzido e ramo mandibular curto em 100% dos casos. A presença de ramo mandibular curto nesses indivíduos confirma a similaridade dessa condição com a STC e, por outro

lado, a difere da SR. Chang e Steinbacher (2012) comentam que os indivíduos com STC tem medida angular SNB reduzida e a medida SNA, geralmente normal. Na presente casuística, foi observado SNB reduzido, o que concorda com o achado na STC. As medidas de SNA foram variáveis não permitindo comparação.

Cerca de 75% dos indivíduos avaliados apresentaram hipoplasia de côndilos mandibulares. Alteração de côndilo mandibular (incluindo agenesia, hipoplasia ou alterações menores) é um achado frequente na SAC (Jampol et al 1998, Guion-Almeida et al 1999, Masotti et al 2008 e Johnson et al 2011b). Masotti et al (2008) observaram anomalia de côndilo mandibular em 75% dos casos por eles estudados. Travieso et al (2013), em seu estudo de análise volumétrica da ATM, observaram que o côndilo mandibular em STC é menor, visualmente e volumetricamente, quando comparados com o grupo controle. Os autores observaram, ainda, que não houve diferença estatisticamente significativa no volume condilar nos diferentes lados da mandíbula, indicando que a deformação do côndilo foi volumetricamente simétrica. Na presente casuística foi observado hipoplasia de côndilo, mas não foi realizado análise mais específica quanto as medidas e/ou o volume dos côndilos. Estudos adicionais em relação à morfologia e as medidas de côndilo são necessários, nos indivíduos da presente casuística, para maior definição dessa anomalia.

A sobreposição dos achados morfológicos da mandíbula, maxila e côndilo entre a DMF tipo Bauru e a STC indica relação dos mecanismos patogénéticos que resultam nas síndromes de primeiro e segundo arcos faríngeos. De fato, com a identificação dos genes que causam algumas das síndromes com DMFs ou DAFs tem sido demonstrado relação de mecanismo patogénético entre elas, principalmente envolvendo a proliferação de células da crista neural e no processamento do RNA mensageiro (RNAm) (Bernier et al 2012).

De acordo com Johnson et al (2011b) a avaliação radiográfica de anomalias craniofaciais são necessárias para definir alterações anatômicas, planejar procedimentos cirúrgicos, avaliar efeitos do crescimento craniofacial e realizar reconstruções cirúrgicas. Dessa forma, o maior conhecimento das alterações radiológicas da maxila e da mandíbula nos indivíduos com DMF tipo Bauru podem auxiliar não somente no refinamento fenotípico dessa condição, mas também no planejamento do tratamento das alterações. A TC de *cone beam* se mostrou eficaz

no estudo dessas alterações, justificando sua utilização com fins de planejamento de tratamento e de correções cirúrgica dos indivíduos com DMF tipo Bauru. É possível que, a medida que mais dados sobre a morfologia da maxila e da mandíbula nas DMFs forem obtidos, por meio de estudos sistematizados, os achados radiológicos possam auxiliar no diagnóstico diferencial das DMFs.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Com base nos achados clínicos e radiológicos dos indivíduos com diagnóstico de DMF tipo Bauru obtidos nesse estudo é possível concluir que:

- a DMF tipo Bauru apresenta desvio da razão sexual para o gênero feminino;
- as idades maternas e paternas não diferem da população normal;
- a ausência de influência do fator ambiental reforça a hipótese de etiologia genética para a DMF tipo Bauru;
- a recorrência familiar com padrão de herança autossômica dominante e padrão de herança autossômica recessiva sugere heterogeneidade genética para a DMF tipo Bauru;
- clinicamente, o padrão facial é caracterizado por frontal curto, pálpebras superiores inclinadas para baixo, ponte nasal alta, hipoplasia de face média e de região zigomática, fissura orofacial, lábio inferior grosso e evertido e micrognatia acentuada;
- o tipo de fissura é variável e inclui FL, FLP e FP;
- SR é achado comum entre os indivíduos com FP e, nesses casos, a FP pode ter resultado como consequência da micrognatia acentuada;
- anomalias auriculares menores são frequentes na DMF tipo Bauru;
- perda auditiva condutiva, agenesia dentária, dificuldade respiratória e alimentar, atraso no desenvolvimento e dificuldade de aprendizagem fazem parte do espectro clínico da DMF tipo Bauru;
- morfologicamente, a mandíbula e as órbitas na DMF tipo Bauru são caracterizadas por assimetria facial, arco zigomático inclinado para baixo, hipoplasia de maxila, cavidade glenóide hipoplásica, côndilos mandibulares hipoplásicos, profundidade da incisura da mandíbula reduzida, processo coronóide anômalo, assimetria mandibular, micrognatia e retrognatia e meato acústico externo atópico;

- as alterações cefalométricas são caracterizadas por padrão de crescimento vertical, dimensão da maxila reduzida, mandíbula pequena e retruída, ramo mandibular curto, relação maxilomandibular deficiente, altura facial total reduzida, base anterior do crânio curto e altura facial ântero-inferior aumentada;
- as alterações de maxila e mandíbula são bilaterais e, em grande parte, e similares as alterações observadas em outras DMFs;
- o ramo mandibular curto presente nos indivíduos com DMF tipo Bauru difere do observado na SR, podendo representar sinal clínico importante para o diagnóstico diferencial e;
- a TC de *cone beam* é útil para o estudo das DMFs, podendo auxiliar no diagnóstico diferencial e no planejamento do tratamento desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Allanson JE, Biesecker LG, Carey JC, Hennekam RCM. Elements of morphology: introduction. *Am J Med Genet A*. 2009a; 149A(1):2-5.

Allanson JE, Cuniff C, Hoyme HE, McGaughan J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard of terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. 2009b; 149A(1):6-28.

Anazi S, Al-Sabban E, Alkuraya F. Gonadal mosaicism as a rare cause of autosomal recessive inheritance. *Clin Genet*. 2013 Apr 2. doi: 10.1111/cge.12156. [Epub ahead of print]

Arn PH, Mankinen C, Jabs EW. Mild mandibulofacial dysostosis in a child with a deletion of 3p. *Am J Med Genet*. 1993; 46(5):534-6.

Bath-Balogh M, Fehrenbach MJ. Anatomia, histologia e embriologia dos dentes e das estruturas orofaciais. 2a ed. Barueri: Manole; 2008.

Bauer M, Saldarriaga W, Wolfe SA, Beckwith JB, Frias JL, Cohen MM Jr. Two extraordinarily severe cases of Treacher Collins syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013; 161(3):445-52.

Baxter DJ, Shroff MM. Developmental maxillofacial anomalies. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011; 32(6):555-68.

Bernier FP, Caluseriu O, Ng S, Schwartzentruber J, Buckingham KJ, Innes AM, et al. Haploinsufficiency of SF3B4, a component of the pre-mRNA spliceosomal complex, causes Nager syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(5):925-33.

Biesecker LG, Aase JM, Clericuzio C, Gurrieri F, Temple IK, Toriello H. Elements of morphology: standard terminology for the hands and feet. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(1):93-127.

Brito LA, Cruz LA, Rocha KM, Barbara LK, Silva CB, Bueno DF, et al. Genetic contribution for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (NS CL/P) in different regions of Brazil and implications for association studies. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(7):1581-7.

Brunton LL, Izzo JS, Parker, Keith L. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10a ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill; 2005.

Carey JC, Cohen MM Jr, Curry CJR, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of morphology: standard terminology for the lips, mouth, and oral region. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(1):77-92.

Carroll DB, Petterson RA, Worton EW, Birnbaum LM. Ereditary factors in the Pierre Robin syndrome. *Br J Plast Surg*. 197; 24:43-7.

Chang CC, Steinbacher DM. Treacher Collins syndrome. *Semin Plast Surg*. 2012; 26:83-90.

Chong DK, Murray DJ, Britto JA, Tompson B, Forrest CR, Phillips JH. A cephalometric analysis of maxillary and mandibular parameters in Treacher Collins syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121(3):77-84.

Chung MT, Levi B, Hyun JS, Lo DD, Montoro DT, Lisiecki J, Bradley JP, Buchman SR, Longaker MT, Wan DC. Pierre Robin sequence and Treacher Collins hypoplastic mandible comparison using three-dimensional morphometric analysis. *J Craniofac Surg*. 2012 Nov; 23(7 Suppl 1):1959-63.

Cohen MM Jr. Robin sequences and complexes: causal heterogeneity and pathogenetic/phenotypic variability. *Am J Med Genet*. 1999; 84(4):311-5.

Conte C, D'Apice MR, Rinaldi F, Gambardella S, Sangiuolo F, Novelli G. Novel mutations of TCOF1 gene in European patients with Treacher Collins syndrome. *BMC Med Genet*. 2011; 12:125.

Cordero DR, Brugmann S, Chu Y, Bajpai R, Jame M, Helms JA. Cranial neural crest cells on the move: their roles in craniofacial development. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(2):270-9.

Cushman LJ, Torres-Martinez W, Weaver DD. Johnson McMilin syndrome: report of a new case with novel features. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2005; 73(9):638-41.

da Silva Dalben G, Costa B, Gomide MR. Prevalence of dental anomalies, ectopic eruption and associated oral malformations in subjects with Treacher Collins syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(5):588-92.

Dauwerse JG, Dixon J, Seland S, Ruivenkamp CA, van Haeringen A, Hoefsloot LH, et al. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. *Nat Genet.* 2011; 43(1):20-2.

Davies J, Johnson B, Drage N. Effective doses from cone beam CT investigation of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 2012; 41(1):30-6.

De Vos W, Casselman J, Swennen GR. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 38(6):609-25.

Dixon J, Brakebusch C, Fässler R, Dixon MJ. Increased levels of apoptosis in the prefusion neural folds underlie the craniofacial disorder, Treacher Collins syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000; 9(10):1473-80.

Dixon J, Dixon MJ. Genetic background has a major effect on the penetrance and severity of craniofacial defects in mice heterozygous for the gene encoding the nucleolar protein Treacle. *Dev Dyn.* 2004; 229(4):907-14.

Dixon J, Jones NC, Sandell LL, Jayasinghe SM, Crane J, Rey JP, et al. Tcof1/Treacle is required for neural crest cell formation and proliferation deficiencies that cause craniofacial abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(36):13403-8

Dixon J, Trainor P, Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. *Orthod Craniofac Res.* 2007; 10(2):88-95.

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

Evans DJR, Francis-West PH. Craniofacial development: making faces. *J Anat.* 2005; 207(5):435-6.

Favaro FP, Zechi-Ceide RM, Alvizi L, Souza J, Felix TM, Twigg SRF, et al. Expansion of a repeat motif in the 5' untranslated region of EIF4A3 causes craniofacial and limb defects (Richieri-Costa-Pereira syndrome) [on line]. In: Annual Meeting American Society of Human Genetics; 2012 Nov 6-10; San Francisco, United States of American. Maryland; 2012.[poster]. [Cited 2013 March 22]. Available from: <http://www.ashg.org/2012meeting/abstracts/fulltext/index.shtml>

Favaro FP, Zechi-Ceide RM, Alvarez CW, Maximino LP, Antunes LF, Richieri-Costa A, et al. Richieri-Costa-Pereira syndrome: a unique acrofacial dysostosis type. An overview of the Brazilian cases. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A(2):322-31.

Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen: Busck; 1942.

Francis-West PH, Robson L, Evans DJR. Craniofacial development: The tissue and molecular interactions that control development of the head. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2003; 169:III-VI,1-138.

Gandini Jr. LG, Santos-Pinto A, Raveli DB, Sakima MT, Martins LP, Sakima T, et al. Análise cefalométrica Padrão Unesp Araraquara. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial, Maringá.* 2005; 10(1):139-57.

Gani B, Kinshuck AJ, Sharma R. A review of hearing loss in cleft palate patients. *Int J Otolaryngol.* 2012; 2012:548698.

Garib DG, Henriques JF, Janson G, Freitas MR, Coelho RA. Rapid maxillary expansion - tooth-tissue-borne vs. tooth-borne expanders: A computed tomography evaluation of dentoskeletal effects. *Angle Orthod.* 2005; 75(4):548-57.

Garib DG, Raymundo R Júnior, Raymundo MV, Raymundo DV, Ferreira SN. Tomografia computadorizada de feixe cônico (*cone beam*): entendendo este novo método de diagnóstico por imagem com promissora aplicabilidade na Ortodontia. *Rev Dent Press Ortodon Facial.* 2007; 2(2):139-56.

Gordon CT, Vuillot A, Marlin S, Gerkes E, Henderson A, AlKindy A, et al. Heterogeneity of mutational mechanisms and modes of inheritance in auriculocondylar syndrome. *J Med Genet.* 2013; 50(3):174-86.

Gorlin RJ, Cohen MM Júnior, Hennekam RCM. Syndrome of the head and neck. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.

Grauer D, Cevitanes LSH, Proffit WR. Working with DICOM craniofacial images. *Am J Orthod Dentofacil Orthop.* 2009; 136(3):460-70.

Gribel BF, Gribel MN, Frazão DC, McNamara JA Júnior, Manzi FR. Accuracy and reliability of craniometric measurements on lateral cephalometry and 3D measurements on CBCT Scans. *Angle Orthod.* 2011; 8(1):26-35.

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 ML, Vendramini-Pitoli S, Passos-Bueno MR, Zechi-Ceide RM. Mandibulofacial syndrome with growth and mental retardation, microcephaly, ear anomalies with skin tags and cleft palate in a mother and her son: autosomal dominant or X-linked Syndrome? *Am J Med Genet.* 2009; 149A(12):2762-4.

Guion-Almeida ML, Zechi-Ceide RM, Vendramini S, Kokitsu-Nakata NM. Auriculo-condylar syndrome: additional patients. *Am J Med Genet.* 2002; 112(2):209-14.

Guion-Almeida ML, Zechi-Ceide RM, Vendramini S, Tabith A Júnior. A new syndrome with growth and mental retarding, mandibulofacial dysostosis, microcephaly and cleft palate. *Clin Dysmorphol.* 2006; 15(3):171-4.

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.

Hall BD, Graham Jr JM, Cassidy SB, Opitz JM. Elements of morphology: standard terminology for the periorbital region. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A(1):29-39.

Hedera P, Toriello HV, Petty EM. Novel autosomal dominant Mandibulofacial dysostosis with ptosis: clinical description and exclusion of TCOF1. *J Med Genet.* 2002; 39(7):484-8.

Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall J, Mehes K, Patton M, Stevenson R. Elements of morphology: standard terminology for the nose and philtrum. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A(1):61-76.

Holder-Espinasse M, Abadie V, Cormier-Daire V, Beyler C, Manach Y, Munnich A, et al. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases. *J Pediatr.* 2001; 139:588-90.

Hunter AG, Frias J, Gillessen-Kaesback G, Hughes H, Jone K, Wilson L. Elements of morphology: standard terminology for the ear. *Am J Med Genet.* 2009; 149A(1):40-60.

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.

Jehee FS, Burin BA, Rocha KM, Zechi-Ceide R, Bueno DF, Brito L, et al. Novel mutations in IRF6 in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: when should IRF6 mutational screening be done? *Am J Med Genet A.* 2009; 149A(6):1319-22.

Johns Hopkins University. #154400 Nager syndrome 1; AFD1. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011a. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/154400>

Johns Hopkins University. #154500 Treacher Collins syndrome 1; TCS1. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011b. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/154500>

Johns Hopkins University. #119300 Van der Woude syndrome 1; VWS1. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011c. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/119300>

Johns Hopkins University. #192430 Velocardiofacial syndrome. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011d. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/192430>

Johns Hopkins University. #108300 Stickler syndrome, type 1; STL1. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011e. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/108300>

Johns Hopkins University. #147770 Johnson Neuroectodermal syndrome. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2013a. [cited 2013 Feb 15]. Available from: <http://omim.org/entry/147770>

Johns Hopkins University. #141400 Hemifacial with radial defects. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011f. [cited 2011 May 12]. Available from: <http://omim.org/entry/141400>

Johns Hopkins University. #164210 Microsomia Hemifacial; HFM. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011g. [cited 2011 May 12]. Available from: <http://omim.org/entry/164210>

Johns Hopkins University. #248390 Treacher Collins syndrome 3; TCS3. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2013b. [cited 2013 Mar 08]. Available from: <http://omim.org/entry/248390>

Johns Hopkins University. #268305 Richieri-Costa-Pereira syndrome. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2012a. [cited 2012 Sept 21] Available from: <http://omim.org/entry/268305>

Johns Hopkins University. #263750 Postaxial Acrofacial Dysostosis; POADS. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2013c. [cited 2013 Feb 15]. Available from: <http://omim.org/entry/263750>

Johns Hopkins University. #610536 Mandibulofacial dysostosis, Guion-Almeida type;MFDGA. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2013d. [cited 2013 Mar 08]. Available from: <http://omim.org/entry/610536>

Johns Hopkins University. #602483 Auriculocondilar syndrome. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011h. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/602483>

Johns Hopkins University. #602562 Mandibulofacial dysostosis and macroblepharon and macrostomia. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011i. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/602562>

Johns Hopkins University. #608257 Mandibulofacial dysostosis with ptosis, autosomal dominant. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011j. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/608257>

Johns Hopkins University. #604292 Ectrodactyly, Ectodermal Dyplasia and Cleft Lip/Palate Syndrome 3; ECC3. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2012b. [cited 2012 Sept 21]. Available from: <http://omim.org/entry/604292>

Johns Hopkins University. #614669 Auriculocondilar syndrome 2. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2013. [cited 2013 Mar 08] Available from: <http://omim.org/entry/614669>

Johns Hopkins University. #604830 Mandibulofacial dysostosis Bauru type. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011k. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/604830>

Johns Hopkins University. #613717 Treacher Collins syndrome 2;TCS2. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2013f. [cited 2013 Mar 08]. Available from: <http://omim.org/entry/613717>

Johns Hopkins University. #301950 Branchial arch syndrome, x-linked. In: Johns Hopkins University. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man [homepage in the internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2011l. [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://omim.org/entry/301950>

Johnson JM, Moonis G, Green GE, Carmody R, Burbank HN. Syndromes of the first and second branchial arches, part 1: embryology and characteristics defects. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011a; 32(1):14-9.

Johnson JM, Moonis G, Green GE, Carmody R, Burbank HN. Syndromes of the first and second branchial arches, part 2: syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011b; 32(2):230-7.

Jones NC, Lynn ML, Gaudenz K, Sakai D, Aoto K, Rey JP, et al. Prevention of the neurocristopathy Treacher Collins syndrome through inhibition of p53 function. *Nat Med*. 2008; 14(2):125-33.

Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. *Oral Dis*. 2009; 15(7):437-53.

Jugessur A, Murray JC. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Curr Opin Genet Dev*. 2005; 15(3):270-8.

Lidral AC, Moreno LM, Bullard SA. Genetic factors and orofacial clefting. *Semin Orthod*. 2008; 14(2):103-14.

Lines MA, Huang L, Schwartzentruber J, Douglas SL, Lynch DC, Beaulieu C, et al. Haploinsufficiency of a spliceosomal GTPase encoded by EFTUD2 causes mandibulofacial dysostosis with microcephaly. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(2):369-77.

Loffredo LCM, Freitas JAS, Grigolli AAG. Prevalence of oral clefts from 1975 to 1994, Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2001; 35(6):571-75.

Lorenzoni DC, Bolognese AM, Garib DG, Guedes FR, Sant'anna EF. Cone-beam computed tomography and radiographs in dentistry: aspects related to radiation dose. *Int J Dent*. 2012; 2012:813768.

Luquetti DV, Hing AV, Rieder MJ, Nickerson DA, Turner EH, Smith J, et al. "Mandibulofacial dysostosis with microcephaly" caused by EFTUD2 mutations: expanding the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A(1):108-13.

Ma J, Niu F, Gui L, Lv C, Luan J, Liu J. Early partial monolateral zygomatic arch defect leads to unilateral craniofacial malformation. *J Craniofac Surg*. 2011; 22(5):1883-7.

Marazita ML. The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012; 13:263-83.

Marçano ACB, Richieri-Costa A. A Newly recognized autosomal dominant mandibulofacial dysostosis (Bauru-Type): report on a Brazilian family. *J Dysmorph Speech-Hearing Disord*. 1998; 1(2):37-41.

Marques IL, Bettiol H, de Souza L, Barbieri MA, Bachega MI. Longitudinal study of the growth of infants with isolated Robin sequence considered being severe cases. *Acta Paediatr*. 2008; 97(3):371-5

Marques IL, de Sousa TV, Carneiro AF, Peres SP, Barbieri MA, Bettiol H. Robin sequence: a single treatment protocol. *J Pediatr (Rio Janeiro)*. 2005; 81(1):14-22.

Martins DR, Janson GRP, Almeida RR, Pinzan A, Henriques JFC, Freitas MR. Atlas de crescimento craniofacial. São Paulo: Santos Editora; 1998.

Masotti C, Oliveira KG, Poerner F, Splendore A, Souza J, Freitas R da S, et al. Auriculo-condylar syndrome: mapping of a first locus and evidence for genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet*. 2008; 16(2):145-52.

Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofac J*. 1991; 28(4):373-76.

Metildopa: anti-hipertensivo. Dra. Miriam Onoda Fujisawa. São Paulo: Biosintética; 2013. Bula de remédio [acesso em 29 maio 2013]. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/3357/metildopa.htm>

Miguel HC, Carneiro CG, Tabith A, Zechi-Ceide RM, Genaro KF. Laryngeal malformation in Richieri-Costa Pereira syndrome: New findings. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(8):1967-70.

Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. 8a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.

- Moura MDR, Castro MP, Margotto PR, Rugolo LMSS. Hipertensão Arterial na gestação: importância do seguimento materno no desfecho neonatal. *Ciências Saúde*. 2011; 22(Sup 1):S113-20.
- Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet*. 2002; 61(4):248-56.
- Need AC, Shashi V, Hitomi Y, Schoch K, Shianna KV, McDonald MT, et al. Clinical application of exome sequencing in undiagnosed genetic conditions. *J Med Genet*. 2012; 49(6):353-61.
- Nelhaus G. Recognizable patterns of human malformation. In: Smith DW. *Genetic, embryologic and clinical aspects*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1976.
- Nezarati MM, Aftimos S. Microtia, severe micrognathia and absent ossicles: auriculo-condylar syndrome or new entity? *Clin Dysmorphol*. 2007; 16(1):9-13.
- 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.
- Olszewski R, Tanesy O, Cosnard G, Zech F, Reyhler H. Reproducibility of osseous landmarks used for computed tomography based three-dimensional cephalometric analyses. *J Craniomaxillofac Surg*. 2010; 38(3):214-21.
- Pascoal IF. Hipertensão e gravidez. *Rev Bras Hipertens*. 2002; 9(3):256-61.
- Passos-Bueno MR, Ornelas CC, Fanganiello RD. Syndrome of the first and second pharyngeal arches: a review. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A(8):1853-9.
- Pinzan A, Pinzan-Vercelino CRM, Martins DR, Janson G, Henriques JFC, Freitas MR, et al. *Atlas de crescimento craniofacial – livro texto*. São Paulo: Santos; 2006.
- Posnick JC. Treacher Collins Syndrome: perspectives in evaluation and treatment. *J Oral Maxillofac. Surg*. 1997; 55(10):1120-33.
- Puri RD, Phadke, SR. Further delineation of mandibulofacial dysostosis: Toriello type. *Clin Dysmorphol*. 2002; 11(2):91-3.

Rahimov F, Jugessur A, Murray JC. Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012; 49(1):73-91.

Richieri-Costa A, Bortolozzo MA, Lauris JR, Lauris RC, Guion-Almeida ML, Marques D, et al. Mandibulofacial dysostosis: report on two Brazilian families suggesting autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet*. 1993; 46(6):659-64.

Richieri-Costa A, Brandão-Almeida IL. Short stature, Robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial hand anomalies, and clubfoot: Another affected Brazilian patient born to consanguineous parents. *Am J Med Genet*. 1997; 71(2):233-35.

Richieri-Costa A, Pereira SCS. Autosomal recessive short stature, Robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial hand anomalies, and clubfeet in male patients. *Am J Med Genet*. 1993; 47(5):707-9.

Richieri-Costa A, Pereira SCS. Short stature, Robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial hand anomalies, and clubfoot: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet*. 1992; 42(5):681-7.

Rieder MJ, Green GE, Park SS, Stamper BD, Gordon CT, Johnson JM, et al. A human homeotic transformation resulting from mutations in *PLCB4* and *GNAI3* causes auriculocondylar syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(5):907-14.

Rossini G, Cavallini C, Cassetta M, Barbato E. 3D cephalometric analysis obtained from computed tomography. Review of the literature. *Ann Stomatol (Roma)*. 2011; (3-4):31-9.

Salzano FM, Freire-Maia N. *Populações brasileiras*. São Paulo: Companhia Editora Nacional; 1967.

Sanchez J, Silva Filho OG. *Atlas cefalometría y análisis facial*. Madrid: Editorial Ripano; 2009.

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

Scarfe WC, Li Z, Aboelmaaty W, Scott SA, Farman AG. Maxillofacial cone beam computed tomography: essence, elements and steps to interpretation. *Aust Dent J*. 2012; 57(1):46-60.

Schlump JU, Stein A, Hehr U, Karen T, Möller-Hartmann C, Elcioglu NH, et al. Treacher Collins syndrome: clinical implications for the paediatrician--a new mutation in a severely affected newborn and comparison with three further patients with the same mutation, and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2012; 171(11):1611-8.

Schutte BC, Murray, JC. The many faces and factors of orofacial clefts. *Hum Mol Genet*. 1999; 8(10):1853-9.

Senggen E, Laswed T, Meuwly JY, Maestre LA, Jaques B, Meuli R, et al. First and second branchial arch syndromes: multimodality approach. *Pediatr Radiol*. 2011; 41(5):549-61.

Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: early face and lateral nasal cavities. *JNR Am J Neuroradiol*. 2013a Mar 14. [Epub ahead of print]

Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood. *JNR Am J Neuroradiol*. 2013b Mar 14. [Epub ahead of print]

Splendore A, Fanganiello RD, Masotti C, Morganti LS, Passos-Bueno MR. TCOF1 mutation database: novel mutation in the alternatively spliced exon 6A and update in mutation nomenclature. *Hum Mutat*. 2005; 25(5):429-34.

Splendore A, Silva EO, Alonso LG, Richieri-Costa A, Alonso N, Rosa A, et al. High mutation detection rate in TCOF1 among Treacher Collins syndrome patients reveals clustering of mutations and 16 novel pathogenic changes. *Hum Mutat*. 2000; 16(4):315-22.

Stevenson DA, Bleyl SB, Maxwell T, Brothman AR, South ST. Mandibulofacial dysostosis in a patient with a de novo 2; 1 translocation that disrupts the *HOXD* gene cluster. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(10):1053-9.

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

Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, et al. Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg*. 2011 Sep; 22(5):1722-6.

Sze RW, Paladin AM, Lee S, Cunningham ML. Hemifacial Microsomia in Pediatric Patients: Asymmetric Abnormal Development of the First and Second Branchial Arches. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178(6):1523-30.

Tabith A Jr, Bento-Gonçalves CGA. Laryngeal malformations in the Richieri-Costa Pereira acrofacial dysostosis: description of two new cases. *Am J Med Genet A*. 2003; 122A(2):133-8.

Tabith A Jr, Bento-Gonçalves CGA. Laryngeal malformations in the Richieri-Costa and Pereira form of acrofacial dysostosis. *Am J Med Genet*. 1996; 66(4):399-402.

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

Tavares VLR, Torres TT, Buermans H, Masotti C, Bueno DF, Horst JA, et al. A novel *GNAI3* gain-of-function mutation associated with auriculo-condylar syndrome in a Brazilian family. [on line]. In: Annual Meeting American Society of Human Genetics; 2012 Nov 6-10; San Francisco, United States of American. Maryland; 2012. [poster]. [Cited 2013 Mar 22]. Available from: <http://www.ashg.org/2012meeting/abstracts/fulltext/index.shtml>

Ten Cate AR, Nanci A. Oral histology: development, structure and function. 6a ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2003.

Terner JS, Travieso R, Chang C, Bartlett SP, Steinbacher DM. An analysis of mandibular volume in treacher collins syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 129(4):751e-3e.

Toriello HV, Higgins JV, Abrahamson J, Waterman DF, Moore WD. X- linked syndrome of branchial arch and other defects. *Am J Med Genet*. 1985; 21(1):137-42.

Trainor PA, Dixon J, MJ Dixon. Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(3):275-83.

Trainor PA. Craniofacial birth defects: the role of neural crest cells in the etiology and pathogenesis of Treacher Collins syndrome and the potencial prevention. *Am J Med Genet*. 2010; 152A(12):2984-94.

Travieso R, Terner J, Chang C, Teng E, Gougoutas A, Bartlett SP, et al. Mandibular volumetric comparison of treacher collins syndrome and hemifacial microsomia. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 129(4):749e-51e.

- Travieso R, Chang CC, Turner JS, Beckett J, Wong K, Teng E, Steinbacher DM. A range of condylar hypoplasia exists in Treacher Collins syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71(2):393-7.
- Van Gijn DR, Tucker AS, Cobourne MT. Craniofacial development: current concepts in the molecular basis of Treacher Collins syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012. [Epub ahead of print]
- Vendramini-Pitolli, 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.
- 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.
- Verloes A, Lesenfants S. A new form of mandibulofacial dysostosis with macroblepharon and macrostomia. *Clin Dysmorphol.* 1997; 6(1):21-4.
- Wieczorek D, Gener B, González MJ, Seland S, Fischer S, Hehr U, et al. Microcephaly, microtia, preauricular tags, choanal atresia and developmental delay in three unrelated patients: a mandibulofacial dysostosis distinct from Treacher Collins Syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A(5):837-43.
- Wieczorek D. Human facial dysostoses. *Clin Genet.* 2013; 83(6):499-510.
- Wong KR, Pfaff MJ, Chang CC, Travieso R, Steinbacher DM. A range of malar and masseteric hypoplasia exists in Treacher Collins syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013; 66(1):43-6.
- Zambonato TCF, Feniman MR, Blasca WQ, Lauris JRP, Maximino LP. Perfil de usuários de AASI com fissura labiopalatina. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75(6):888-92.
- Zechi RM, Rodini ESO, Pereira SCS. Estudo da Influência das idades materna e paterna na etiologia das fissuras lábio palatais. In: V Congresso de Iniciação Científica da UNESP; 1993, Bauru-SP. Pró-Reitoria de Graduação da Universidade Estadual Paulista de Bauru; 1993. Caderno de resumos, 1993. v. 1 p. 129.
- Zechi-Ceide RM, Guion-Almeida ML, Jehee FS, Rocha K, Passos-Bueno MR. Mandibulofacial dysostosis, severe lower eyelid coloboma, cleft palate, and alopecia: A new distinct form of mandibulofacial dysostosis or a severe form of Johnson-McMillin Syndrome? *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(7):1838-40.

Zechi-Ceide RM, Guion-Almeida ML. Mandibulofacial dysostosis Bauru type syndrome: A new case. *Am J Med Genet.* 1999; 86(2):199-201.

Zelante L, Vigliaroli L, Mingarelli R, Dallapiccola B. Confirmation of the mandibulofacial dysostosis, Toriello type. *Am J Med Genet.* 1993; 45(4):534-5.

Zhang Y, Dai Y, Lui Y, Ren J. Mandibulofacial dysostosis, microtia and limb anomalies in a newborn: a new form of acrofacial dysostosis syndrome? *Clin Genet.* 2010; 78(6):570-4.

ANEXOS

ANEXO 1 – Ofício de Aprovação do Comitê de Ética

Ofício nº 246/2011-SVAPEPE-CEP

Bauru, 2 de setembro de 2011.

Prezada Senhora

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado **"Refinamento fenotípico da disostose mandibulofacial tipo Bauru"**, de autoria de PRISCILA P. MOURA, ROSELI MARIA Z. CEIDE, DANIELA G. GARIB, MARIA LEINE G. ALMEIDA, desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de **30 de agosto de 2011**, o parecer do relator **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa. Solicitamos a V.Sa. a gentileza de comunicar o parecer às pesquisadoras.

As pesquisadoras ficam responsáveis pela entrega na Seção de Apoio a Pesquisa do SVAPEPE dos relatórios semestrais, bem como, comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

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

Atenciosamente,

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

Ilma. Sra.

DRA. ROSELI MARIA ZECHI CEIDE
Genética Clínica – HRAC/USP

Rua Sívio Marchione, 3-20 Bauru SP Brasil
Caixa Postal 1501 CEP 17.012-900
Tel. 55 14 3235 8421
E-mail: cep@centrinho.usp.br

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento, que atende as exigências legais, o Senhor (a)

Portador (a) da cédula de identidade nº _____, responsável pelo paciente
* _____, após a leitura minuciosa

deste documento e após a explicação do profissional em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido não relatando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma o seu Termo de Consentimento Livre Esclarecido concordo em participar da pesquisa **“Refinamento fenotípico da disostose mandibulofacial tipo Bauru”**, realizada pela aluna Priscila Padilha Moura (CRBio nº 72.810/01D) sob a orientação da Dra. Roseli Maria Zechi-Ceide (CRBio nº 18.896/01D)

Declaro que obtive todas as informações necessárias e fui esclarecido (a) de todas as dúvidas apresentadas.

Estou ciente de que:

- O estudo se faz necessário para auxílio na caracterização clínica “Disostose mandibulofacial tipo Bauru” e na compreensão de sua causa (etiologia) e que, de modo geral, não existe nenhuma vantagem direta com a participação nesse estudo e é pouco provável que o tratamento seja modificado. Porém, essa investigação, poderá contribuir, no futuro, para uma melhor orientação genética às famílias.
- O risco desse projeto para minha saúde é restrito ao uso de Tomografia Computadorizada de Crânio Cone-Beam, a qual emite radiação menor (cerca de 1/6 da radiação emitida na Tomografia Computadorizada tradicional) que é semelhante à radiação emitida pelo conjunto de radiografias realizadas para tratamento ortodôntico corretivo.
- Tenho a liberdade de desistir ou interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação. A desistência não causará nenhum prejuízo a nem ao (a) meu (minha) filho (a), e sem que venha interferir no atendimento ou tratamento;
- Os resultados dos exames estarão disponíveis no prontuário do indivíduo participante e serão fornecidos ao paciente ou seu(s) responsável (is), em consulta previamente agendada no Ambulatório de Genética Clínica do HRAC-USP, Bauru, durante as vindas de rotina ao Hospital.
- Os resultados desta pesquisa serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados, para fins científicos, em revistas e em eventos especializados na área, incluindo o uso de imagens, desde que a minha identidade ou de meu (minha) filho (a) seja preservada.

Portanto,

- a. ☐ Autorizo avaliação da genético-clínica;
- b. ☐ Autorizo a realização de tomografia de crânio computadorizada;
- c. ☐ Autorizo a realização de fotografias e Concordo que sejam divulgadas em publicações científicas ☐ Sim / ☐ Não

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, do HRAC-USP, pelo endereço na Rua Silvio Marchione, 3-20 no Serviço de Apoio e Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235-8421.

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 tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (art.20 do código de ética do Profissional Biólogo). Quaisquer novas informações, que possam afetar seu consentimento, serão informadas.

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru, ____/____/____

Assinatura do sujeito de pesquisa (ou responsável) *se o
sujeito da pesquisa for menor de idade (<21 anos)

Assinatura do Pesquisador

Pesquisadoras responsáveis: Dra. Roseli Maria Zechi-Ceide e Priscila Padilha Moura
Endereço Institucional: Rua Silvio Marchione, 3-20, Bauru – SP.
Telefone: (14)3235-8022

ANEXO 3 – Protocolo de Pesquisa**PROTOCOLO****DADOS PESSOAIS**

Nome: _____

RG _____ Data de Nascimento ____/____/____ Raça: _____

Sexo: () M () F Naturalidade: _____

Mãe: _____ Data de nascimento ____/____/____

Idade na concepção: _____ Naturalidade: _____

Pai: _____ Data de nascimento ____/____/____

Idade na concepção: _____ Naturalidade: _____

HISTORICO FAMILIAL:

() Recorrência

() Consanguinidade

() Gemelaridade

Heredograma:

DADOS GESTACIONAIS E PERINATAIS:

Intercorrências gestacionais: () não () sim: _____

Uso de medicamentos: () não () sim: _____

Uso de tabaco: () não () sim: _____+_____

Uso de álcool: () não () sim: _____

Parto: () Normal () Cesáreo período gestacional : _____

Peso ao nascer: _____ Comprimento: _____ PC: _____

Condições de nascimento/Intercorrências perinatais: _____

Idade por ocasião da análise do prontuário/avaliação genético-clínica: _____

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Aferidas em: ____/____/____

Idade na Ocasão: _____

Peso: _____ Altura: _____

PC: _____

Outras medidas pertinentes: _____

ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

Fissura: () FL; () FLP; () FL+P; () FP; () SPR (Tríade: FP, glossoptose e micrognatia)

Microcefalia () não () sim

estreitamento temporal () não () sim

Avanço de cabelos na região
mandibular

() não () sim

hipoplasia de zigomático () não () sim

hipoplasia malar () não () sim

Micrognatia () não () sim

ptose palpebral () não () sim

fendas palpebrais alongadas () não () sim () p/cima () p/baixo

Epicanto () não () sim

coloboma de palpebrais () não () sim

hipertelorismo/hipotelorismo () não () sim

ANOMALIAS AURICULARES: MICROTIA, ATRESIA DE CONDUTO AUDITIVO EXTERNO, PERDA AUDITIVA

() não () sim _____

OUTRAS ANOMALIAS

dificuldade respiratória () não () sim

dificuldade alimentar () não () sim

déficit de crescimento () não () sim

ADNP () não () sim

atraso de fala () não () sim _____

distúrbio de comportamento () não () sim _____

dificuldade escolar () não () sim _____

ALTERAÇÕES NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Osso temporal: _____

Arco Zigomático: _____

Zigomático: _____

Condilos: _____

Mandíbula: _____

Maxila: _____

Outros: _____