

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAS

TATIANY TIEMI YAMAMOTO

**Audiological and otological findings in patients with
Richieri Costa Pereira Syndrome**

**Achados audiológicos e otológicos em pacientes com
Síndrome Richieri Costa Pereira**

BAURU
2022

TATIANY TIEMI YAMAMOTO

**Audiological and otological findings in patients with
Richieri Costa Pereira Syndrome**

**Achados audiológicos e otológicos em pacientes com
Síndrome Richieri Costa Pereira**

Dissertação constituída por artigo apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação, na área de concentração Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Tonello

BAURU
2022


Yamamoto, Tatiany Tiemi
Audiological and otological findings in patients
with Richieri Costa Pereira Syndrome / Tatiany
Tiemi Yamamoto – Bauru, 2022.

63p.; 6 il.; 31cm.

Dissertação -- Hospital de Reabilitação de
Anomalias Craniofaciais, Universidade de São
Paulo, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Tonello.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a
reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos
fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: 

Data: 03/11/2022

Comitê de Ética do HRAC-USP
Protocolo nº: 4.370.524
Data: 29/10/2020

ERRATA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Tatiany Tiemi Yamamoto

Dissertação constituída por artigo apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação, na área de concentração Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Aprovado em: 06 de março de 2023.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Felipe Felix
Instituição: Externo

Profa. Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata
Instituição: HRAC-USP

Prof. Dr. Eduardo Boaventura Oliveira
Instituição: FOB - USP

Prof. Dr. Cristiano Tonello
Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (Orientador)



Profa. Dra. Ivy Kiemle Trindade Suedam
Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto à SPG: 88/11/2022

DEDICATÓRIA

Aos meus pais que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Cristiano Tonello, meu orientador, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho e conhecimentos. Obrigada pela confiança, compreensão e pelos sábios conselhos.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Manzoni Lourençone, meu co-orientador. É com muita admiração e enorme respeito que agradeço por proporcionar-me aprendizado e formação profissional.

Ao Dr. Antonio Richieri-Costa (*in memoriam*), grande pesquisador, idealizador da síndrome.

A Deus, por sua infinita bondade, que fez com que meus objetivos fossem alcançados durante toda minha trajetória pessoal, acadêmica e profissional e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais, Ney e Silvia, e meus irmãos Renan e Eric, que me incentivaram nos momentos difíceis.

Ao meu esposo José e meu filho Guilherme por compreender minha ausência enquanto me dedicava aos estudos.

Ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC) da Universidade de São Paulo (USP) - campus Bauru, pelo fornecimento de dados que foram fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa, essencial para a produção deste trabalho.

Ao setor de Otorrinolaringologia, Cirurgia Craniofacial, Audiologia e Genética do HRAC-USP que contribuíram direta e indiretamente para a pesquisa.

*“A pesquisa é a curiosidade formalizada.
Empurre e alavanque com um propósito”.*

Zora Neale Hurston

RESUMO

Achados audiológicos e otológicos em pacientes com Síndrome Richieri Costa Pereira

Objetivo: A Síndrome de Richieri-Costa-Pereira (SRCP) é caracterizada pela malformação dos membros e terço inferior da face e baixa estatura. É causada pelo desenvolvimento anormal do primeiro e segundo arcos faríngeos, responsáveis pela formação do ouvido humano. Aqui, objetivamos descrever as alterações audiológicas e otológicas em pacientes acometidos por SRCP.

Delineamento: Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo e não randomizado.

Pacientes: Participaram do estudo 12 pacientes do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, com diagnóstico genético de SRCP, que foram previamente submetidos a exames de audiometria e tomografia. Analisamos os resultados desses exames, documentados em seus prontuários.

Métodos: Analisamos os dados de imagem de tomografia computadorizada (TC) dos pacientes com o software Horos 3.0 (LGPL-3.0) e realizamos a audiometria e imitanciometria, em cabina acústica, com Audiômetro Madsen Electronics Midimate 622, calibrado de acordo com os padrões estabelecidos pela Organização Internacional de Normalização. Os audiômetros de imitância AT235, AZ7R e AD027 coletaram os dados.

Resultados: Dos 12 pacientes, 66% apresentavam alterações leves da orelha externa. A média do escore tomográfico de Jahrsdoerfer para a orelha média foi de 9,31. A média tritonal, obtida pelos procedimentos de audiometria, foi de 11,96 e 17,67 nas orelhas direita e esquerda, respectivamente. Um total de 56,25% e 31,25% apresentaram curva timpanométrica normal e tipo B, respectivamente.

Conclusões: Com base em seus prontuários, os 12 pacientes apresentaram escassas alterações otológicas e audiométricas, indicando que a malformação do primeiro e segundo arcos não necessariamente afeta concomitantemente a estrutura da mandíbula e da orelha.

Palavras-chave: Síndrome Richieri-Costa-Pereira, orelha, audiologia.

ABSTRACT

Audiologic and otologic findings in a patients with Richieri-Costa–Pereira Syndrome

Objective: Richieri-Costa-Pereira Syndrome (RCPS) is characterized by the malformation of the limbs and lower third of the face, and short stature. It is caused by the abnormal development of the first and second pharyngeal arches, which are responsible for the formation of the human ear. Here, we aimed to describe the audiologic and otologic changes in patients affected by RCPS.

Design: We conducted a retrospective, descriptive, and non-randomized study.

Patients: This study comprised 12 patients of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies of the University of São Paulo, diagnosed with genetic RCPS, that were previously subjected to audiometry tests and tomography exams. We analyzed these test results, documented in their medical records.

Methods: We analyzed the computed tomography (CT) image data of the patients with the Horos 3.0 software (LGPL-3.0) and performed immittance audiometry, in a soundproof booth, with a Madsen Electronics Midimate 622 Audiometer, calibrated according to the standards set by the International Organization for Standardization. The AT235, AZ7R and AD027 immittance audiometers collected the data.

Results: Of the 12 patients, 66% had mild outer-ear abnormalities. The mean Jahrsdoerfer tomographic score for the middle ear was 9.31. The tritonal average, obtained by audiometry procedures, were 11.96 and 17.67 in the right and left ears, respectively. A total of 56.25% and 31.25% showed a normal and type-B tympanogram curve, respectively.

Conclusions: Based on their medical records, the 12 patients showed scarce otologic and audiometric changes, indicating that first and second arch-malformation does not necessarily concomitantly affect the mandible and ear structure.

Keywords: Richieri-Costa-Pereira syndrome, otological, audiological.

LIST OF FIGURES

FIGURES

| | | |
|------------|--|----|
| Figure 1 - | Examples of microstomia and micrognathia | 30 |
| Figure 2 - | Mandibular abnormalities | 30 |
| Figure 3 - | Abnormal ear formation | 30 |
| Figure 4 - | Images of malformed extremities | 30 |
| Figure 5 - | Cup ear type I deformities | 32 |
| Figure 6 - | Audiometry averages | 33 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Table 1 - | Weerda classification | 31 |
| Table 2 - | Jahrsdoerfer grading scale | 31 |
| Table 3 - | Jahrsdoerfer classification and Weerda classification | 33 |

LIST OF ABBREVIATIONS AND ABBREVIATIONS

| | |
|------|--|
| CT | Computed Tomography |
| CTS | Treacher Collins Syndrome |
| GS | Goldenhar Syndrome |
| HRAC | Reabilitação de Anomalias Craniofaciais |
| ISO | International Organization for Standardization |
| LS | Larsen Syndrome |
| RCPS | Richieri-Costa-Pereira Syndrome |
| USP | Universidade de São Paulo |

SUMÁRIO

| | | |
|---|-----------------------------------|----|
| 1 | INTRODUCTION | 19 |
| 2 | OBJECTIVES | 22 |
| 3 | ARTICLE | 29 |
| 5 | FINAL CONSIDERATIONS | 46 |
| | REFERENCES | 51 |
| | ANNEXES | 56 |

1 INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

First described in 1992, Richieri-Costa-Pereira Syndrome (SRCP – OMIM 268305), comprises a group of malformations involving the face, limbs and short stature (Richieri-Costa & Pereira, 1992). Expressed by autosomal recessive inheritance located on chromosome 17q25.3 where it results in EIF4A3 deficiency (Francine P. Favaro et al., 2014), responsible for the development of the first and second pharyngeal arches. The phenotypic characteristics at birth suggest the diagnosis, and its confirmation is performed through genetic testing.

Although there is a lack of information in the national and international literature, the RCPS is a separate entity found at the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies of University of São Paulo (HRAC-USP). Its craniofacial morphology is severely affected. The main features observed are microstomia, micrognathia, abnormal jaw fusion, and ear implantation anomaly (Francine Pinheiro Favaro et al., 2011) and hearing loss was present in 66% of studies (Vendramini et al., 2004).

In humans, the formation of structures of the middle ear (hammer and anvil) and mandible shares the same embryological origin, through Meckel's cartilage (first pharyngeal arch), formed in the first weeks of intrauterine development (Fuchs & Tucker, 2015; Mansour, 2015). et al., 2019; Powles-Glover & Maconochie, 2018; Susanibar et al., 2016; Sylva Bartel-Friedrich & Cornelia Wulke, 2007). Any alteration that affects the development of this pharyngeal arch, as found in Treacher Collins Syndrome (CTS) (Rosa et al., 2016; Takegoshi et al., 2000), Goldenhar Syndrome (GS) (Hennersdorf et al., 2014; Nardi et al., 2018), Larsen Syndrome (LS) (Marques et al., 2017) and Nager Syndrome (NS) (Herrmann et al., 2005), lead to craniofacial alterations including the ear and lower third of the face.

Currently, there are 37 confirmed cases in Brazilian banks, in the present article we will be approaching 12 of these with information about the frequency of otological and audiological descriptions, data that currently configure the largest sample studied in the literature. The aim of this article is to describe the radiological changes.

2 OBJECTIVES

2 OBJECTIVES

RCPS is characterized by the malformation of the limbs and lower third of the face, and short stature. It is caused by the abnormal development of the first and second pharyngeal arches, which are responsible for the formation of the human ear. Here, we aimed to describe the audiologic and otologic changes in patients affected by RCPS.

3 ARTICLE

3 ARTICLE

Article presented in this Dissertation was written according to The Cleft Palate-Craniofacial Journal instructions and guidelines for article submission.

Manuscript title: Otologic and audiologic findings in a patient with Richieri-Costa–Pereira Syndrome

Tatiany Tiemi Yamamoto, Luiz Fernando Manzoni Lourençone, Nancy Mizue Kokitsu, Nakata Nivaldo Alonso, Cristiano Tonello, ,

Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies (HRAC), University of Sao Paulo, Bauru, Brazil

Name and Address: Tatiany Tiemi Yamamoto – Rua Teixeira Soares, 1075, sala 301, Clínica São Braz – Passo Fundo – Rio Grande do Sul – Brazil, CEP 99010-081

Phone number: (+55 054) 33126523.

Email address: tatiany.ori@usp.br

No affiliation or funding was given to this article

Introduction

First described in 1992, Richieri-Costa-Pereira Syndrome (RCPS) (OMIM 268305) comprises collective malformations of the face, limbs, and body stature. It is transmitted through autosomal recessive inheritance, caused by a chromosome 17q25.3 mutation. Consequently, the levels of EIF4A3, which is responsible for the development of the first and second pharyngeal arches, are diminished.² The phenotypic characteristics, usually first seen at birth, are indicative of the syndrome, which is diagnosed through genetic testing.

Although information regarding RCPS is sparsely documented in scientific literature, the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies (HRAC-USP) is dedicated to RCPS research. Patients with RCPS usually have severely

malformed craniofacial morphology, mainly microstomia, micrognathia (Figure 1), a cleft mandible (Figure 2), and abnormal ear formation (Figure 3).³ Vendramini et al. reported hearing loss in 66% of their studies.⁴ Most patients also had affected extremities, especially their hands and feet (Figure 4).

In humans, the formation of the malleus, incus, and mandible have the same embryological origin, i.e., Meckel's cartilage which develops into the first pharyngeal arch. This occurs in the first weeks of intrauterine development.⁵⁻⁹ Any changes that affect the development of this pharyngeal arch, as with Treacher Collins Syndrome (TCS),^{10,11} Goldenhar Syndrome (GS),^{12,13} Larsen Syndrome (LS),¹⁴ and Nager Syndrome (NS),¹⁵ lead to structural craniofacial changes, including malformation of the ears and lower third of the face.

Currently, there are 37 confirmed cases of RCPS in Brazilian databases. Here, we examine 12 of these cases, analyzing data of frequency of otologic and audiologic descriptions. The objective of this study was to describe the radiographic and audiological changes in patients with RCPS.

Materials and Methods

We performed a retrospective, descriptive, and non-randomized analysis of 12 patients genetically diagnosed with RCPS of the HRAC-USP. All patients had ear Computed Tomography (CT) and/or audiometry, and/or tympanometry test results in their medical records. The exclusion criteria included insufficient image quality which would inhibit the analysis of external ear structures. The

research was conducted on the HRAC/USP Bauru campus of the previously mentioned institution. This study was submitted for approval to the Research Ethics Committee of the HRAC, under protocol no. 4,370,524. The informed consent form was waived.

Photographic records were taken at the institution to record the clinical characteristics. Axial, coronal, and sagittal section-CT images were obtained using an i-CAT Next Generation scanner (ISI-i-CAT Imaging System, cone beam, Next Generation i-CAT®). The images were imported as Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) formatted files, and the data were analyzed with the Horos 3.0 software (LGPL-3.0) to study the outer, middle, and inner ears.

We evaluated the external ear by analyzing photos and otoscope examination results. The Weerda classification was used to catalogue the degree of dysplasia, as shown in Table 1.16

The collective state of the middle and inner ears was characterized according to the 10-point Jahrsdoerfer grading scale, depicted in Table 2. 17 Hearing tests were conducted in a soundproof booth, with a Madsen Midimate 622 interacoustics audiometer, calibrated according to the following International Organization for Standardization (ISO) 389-2/1994 standards for sound pressure levels with pure tone stimulus, modulated for insert phones: ISO 8253 - calibration of the test environment; ISO 8253-1/1989 - pure tone audiometry and bone vibrator; ISO 8253-2/1992- free field audiometry; ISO

8253-3/1996 - speech audiometry. Immittance audiometry was performed using the AT235, AZ7R and AD027 immittance audiometers.

We performed the hearing analysis following the World Health Organization (WHO, 2014) guidelines. Thus, the average pure tone thresholds of frequencies 500 Hz, 1,000 Hz and 2,000 Hz is classified as “normal hearing” from 0-25 dB, “mild hearing loss” from 26-40 dB, “moderate” from 41-60 dB, “severe” from 61-80 dB, and “profound” when tritonal averages are above 81 dB.

Tympanometry was performed with the 226 Hz tone test and classified according to Jerger, 1972 as follows: type-A tympanogram, maximum admittance at 0 daPa, with variation not exceeding -100 daPa, and 0.3 - 1.6 mL middle ear volume; Ar curve, middle ear volume < 0.3 mL; Ad curve, middle ear volume > 1.6 mL; C curve, displaced maximum admittance for negative pressures < -100 daPa; and B curve, no maximum admittance at any air pressure.

Results

Twelve individuals genetically diagnosed with RCPS were analyzed in this study, of which 58% were women and 42% men. We analyzed the ears of all the patients via tomography. We further analyzed the ears of 8 of these patients using audiometry and tympanometry.

According to the Weerda classification, 66% of the ears showed external involvement, all with cup ear type-I deformities as shown in Figure 5, with no

microtias found (Table 3). The mean Jahrsdoerfer tomographic classification was 9.31, with 9.45 in the right ear and 9.18 in the left ear. The lowest score was 8, in which changes found in 10 ears involved mastoid hypopneumatization, and 3 ears showed anomalous facial nerve course (Table 3). The audiometry tritonal averages were 11.96 and 17.67 in the right and left ear, respectively. These are considered normal thresholds, according to the WHO (2014). Figure 6 shows the average of the collected data. With the tympanometry, 56.25% of the patients obtained curve A, 31.25% curve B. Two had inserted ventilation tubes in their ears at the time of the test, making it impossible to perform the test.

Discussion

RCPS is an evolving pathology. It was first mentioned in 1992, when geneticist Dr. Richieri-Costa identified a group of individuals with common malformations, all born in a particular region of São Paulo. These patients were regularly admitted to the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, Bauru (São Paulo – Brazil) for follow-up examinations.

The rarity of this patient group inaugurated further research which revealed that the EIF4A3 mutation is responsible for the syndrome.² Due to the severity of the malformation involving the lower third of the face, mainly the mandible, it has been assumed that the same embryological origin of the ontological and mandibular structures, i.e., the first and second pharyngeal

arches, was the cause of the otologic changes presented by these patients.^{5,18,19}

Currently, there are only 37 cases, with genetic and clinical diagnoses of the pathology, registered in Brazilian databases. Here, we analyzed the audiologic and otologic test results documented in their medical records of 12 of these 37 patients.

The initial hypothesis was that these patients would have ear malformation due to the severely affected formation of the mandible. However, only 41% showed mild abnormalities in the analyses.

To date, no underlying mechanism has been found which could explain the mildness of otologic malformations compared to the severe mandibular malformations, an unexpected symptom, as they share the same embryological origin. Interestingly, this is unique to RCPS, as individuals with other syndromes, such as TCS, Oculoauriculovertebral Spectrum, and NS, also caused by first and second pharyngeal arch abnormalities, have severe otologic and/or audiologic malformations.^{17,20,21}

Although the RCPS preserves the structures of the ear, which should be embryologically compromised, the epiglottis and limbs are affected.^{3,22} Further studies are needed to identify the etiology that would cause changes in the mandible, limbs, and epiglottis, but not the ear.

Conclusion

We observed a few otologic and audiometric changes, which contradicts the current assumption that every syndrome that severely affects the mandible will affect the outer and middle ear in a similar manner. Further research is required to elucidate the underlying mechanism which causes the Richieri-Costa-Pereira Syndrome to seriously affect the mandibular but not the ear structure, both of which have the same embryological origin.

REFERENCES

1. Richieri-Costa A, Pereira, S C. Short stature, Robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial hand anomalies, and clubfoot: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet.* 1992; 42(5), 681–687. doi: 10.1002/ajmg.1320420511
2. Favaro F P, Alvizi L, Zechi-Ceide R M, et al. A Noncoding Expansion in EIF4A3 Causes Richieri-Costa-Pereira Syndrome, a Craniofacial Disorder Associated with Limb Defects. *Am J Med Genet.* 2014; 94(1), 120–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.11.020>
3. Favaro F P, Zechi-Ceide R M, Alvarez C W, Maximino L P, Antunes L F B B, Richieri-Costa A, Guion-Almeida M L. Richieri-Costa-Pereira syndrome: A unique acrofacial dysostosis type. An overview of the Brazilian cases. *Am J Med Genet A.* 2011; 155(2), 322–331. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33806>
4. Vendramini S, Netto C C, Tabith A Jr. Audiological findings in patients with the Richieri-Costa-Pereira syndrome. *Arq Ciênc Saúde.* 2004; 11(2), 120-123.
5. Fuchs J C, Tucker A S. Development and Integration of the Ear. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2015; 115, 213–232. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.007>
6. Mansour S, Magnan J, Ahmad H Mangan, Nicolas K, Louryan S Loury an. Middle Ear Cavity. In: *Comprehensive and Clinical Anatomy of the Middle Ear.* 2nd ed. Springer International Publishing; 2019: 19-68. 2

7. Powles-Glover N, Maconochie M. Prenatal and postnatal development of the mammalian ear. *Birth Defects Res.* 2018; 110(3), 228–245. doi: 10.1002/bdr2.1167
8. Campos B, Susanibar F, Carranza C A, Oliveira N C M. Embriologia do Sistema Estomatognático. In: Susanibar F, Marchesan I Q, Ferreira V J A, Douglas C R, Parra D, Dioses A, eds. Motricidade Orofacial: fundamentos neuroanatômicos, fisiológicos e linguísticos. 1st ed. Ribeirão Preto: Book Toy; 2015: 23-60.
9. Bartel-Friedrich S, Wulke C. Classification and diagnosis of ear malformations. *GMS Current Top Otorhinolaryngolog Head Neck Surg.* 2007; 6, 1–21. Accessed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199848/>
10. Rosa F, Coutinho M B, Ferreira J P, Sousa C A. Ear malformations, hearing loss and hearing rehabilitation in children with Treacher Collins syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016; 67(3), 142–147. doi: 10.1016/j.otorri.2015.01.005
11. Takegoshi H, Kaga K, Kikuchi S, Ito K. Mandibulofacial dysostosis: CT evaluation of the temporal bones for surgical risk assessment in patients of bilateral aural atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000; 54(1), 33-40. doi: 10.1016/s0165-5876(00)00344-x
12. Hennersdorf F, Friese N, Löwenheim H, Tropitzsch A, Ernemann U, Bisdas S. Temporal Bone Changes in Patients With Goldenhar Syndrome With Special Emphasis on Inner Ear Abnormalities. *Otol Neurotol.* 2014; 35(5), 826-830. doi: 10.1097/MAO.0000000000000278
13. Nardi C, De Falco L, Selvi V, Lorini C, Calistri L, Colagrande S. (2018). Role of cone-beam computed tomography with a large field of view in

- Goldenhar syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018; 153(2), 269–277. doi: 10.1016/j.ajodo.2017.06.024
14. De Sousa Marques L H, Martins D V, Juares G L, Lorenzetti F T M, Da Costa Monsanto R. Otologic manifestations of Larsen syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017; 101, 223–229. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.08.020
 15. Herrmann B W, Karzon R, Molter D W. Otologic and audiologic features of Nager acrofacial dysostosis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2005; 69(8), 1053–1059. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.02.011
 16. Bartel-Friedrich S, Wolke C. Classification and diagnosis of ear abnormalities. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 6, 1-21.
 17. Jahrsdoerfer R A., Aguilar E A, Yeakley J W, Cole R Yeagley. Treacher Collins Syndrome: an otologic challenge. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989; 98(10), 807-812. doi: 10.1177/000348948909801011
 18. Karmody C S, Annino D J Jr. Embryology and Anomalies of the External Ear. *Facial Plast Surg.* 1995; 11(4), 251-256. doi: 10.1055/s-2008-1064541
 19. Parada C, Chai Y. Mandible and Tongue Development. In: Chai Y, eds. *Current Topics in Developmental Biology.* 1st ed. Elsevier Inc; 2015: 31-58.
 20. Marres H A M. Hearing Loss in the Treacher-Collins Syndrome. *Adv Otorhinolaryngol.* 2002; 61, 209-218. doi: 10.1159/000066811

21. Marres H A M, Marres E H M A, Cremers, C W R J, Huygen P L M. Ear Surgery in Treacher Collins Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995; 104(1), 31-41. doi: 10.1177/000348949510400106

22. Miguel H C, Carneiro C G, Tabith A Jr, Zechi-Ceide R M, Genaro K F. Laryngeal malformation in Richieri-Costa Pereira syndrome: New findings. *Am J Med Genet A* . 2012; 158A(8), 1967-1970.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35421>

FIGURES



FIGURE 1 – Examples of microstomia and micrognathia



FIGURE 2 – Mandibular abnormalities



FIGURE 3 – Abnormal ear formation



FIGURE 4 – Images of malformed extremities



FIGURE 5 – Cup ear type I deformities

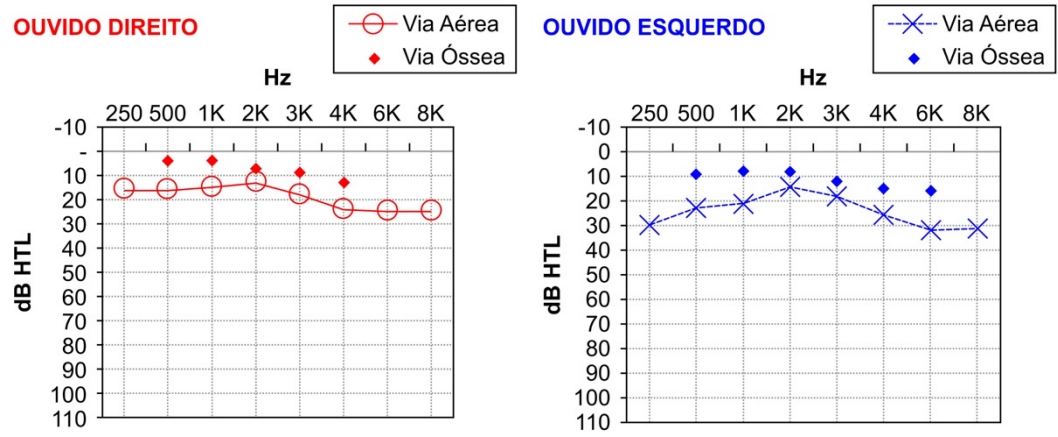


FIGURE 6 – Audiometry averages

TABLES

| Dysplasia | Subgroup |
|---|--|
| Type 1: first-degree malformation | Prominent ears; macrotia, cryptotia; coloboma; scaphoid ear; Stahl ear; mild deformities (Darwin's tubercle, absence of crus of helix, tragus and antitragus deformities); Cup ear type I to III |
| Type 2: Microtia grade II; second-degree malformation | Cup ear type III; hypoplasia of the helix |
| Type 3: Microtia grade III with anotia; third-degree malformation | Unilateral or bilateral microtia grade III; anotia |

TABLE 1 – Weerda classification

| Allocated points | Middle and inner ear characteristics |
|-------------------------|---|
| 2 | Stapes present |
| 1 | Oval window present |
| 1 | Middle ear space |
| 1 | Facial nerve position |
| 1 | Malleus-incus complex |
| 1 | Mastoid pneumatized |
| 1 | Incus-stapes connected |
| 1 | Round window present |
| 1 | Appearance of outer ear |
| 10 points | Maximum total score |

TABLE 2 – Jahrsdoerfer grading scale

| Table 3 Patient | Jahrsdoerfer classification | | Weerda classification | |
|---------------------------|-----------------------------|----------|-----------------------|----------|
| | Right ear | Left ear | Right ear | Left ear |
| 1 | 9 | 9 | 0 | 0 |
| 2 | 10 | 9 | 0 | 0 |
| 3 | 10 | 10 | 1 | 1 |
| 4 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| 5 | 10 | 10 | 1 | 1 |
| 6 | 8 | 8 | 0 | 0 |
| 7 | 10 | 8 | 1 | 1 |
| 8 | 9 | 9 | 1 | 1 |
| 10 | 8 | 8 | 1 | 1 |
| 11 | 10 | 10 | 1 | 1 |
| 12 | 10 | 10 | 1 | 1 |

TABLE 3 – Jahrsdoerfer classification and Weerda classification

4 FINAL CONSIDERATIONS

4 FINAL CONSIDERATIONS

Few otological and audiometric alterations were found in this study, which makes us think that not every syndrome that severely affects the mandible will affect the outer and middle ear, as previously thought. And, the question remains, not yet scientifically discovered: why does Richieri-Costa-Pereira syndrome seriously affect the mandible and not the ear, if they have the same embryological origin?

REFERENCES

REFERENCES

- Bartel-Friedrich, S., & Wolke, C. (2007). [Classification and diagnosis of ear abnormalities]. *Laryngo- Rhino- Otologie*, 86 Suppl 1(January 2007).
- Favaro, Francine P., Alvizi, L., Zechi-Ceide, R. M., Bertola, D., Felix, T. M., de Souza, J., Raskin, S., Twigg, S. R. F., Weiner, A. M. J., Armas, P., Margarit, E., Calcaterra, N. B., Andersen, G. R., McGowan, S. J., Wilkie, A. O. M., Richieri-Costa, A., de Almeida, M. L. G., & Passos-Bueno, M. R. (2014). A Noncoding expansion in EIF4A3 causes richieri-costa-pereira syndrome, a craniofacial disorder associated with limb defects. *American Journal of Human Genetics*, 94(1), 120–128.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.11.020>
- Favaro, Francine Pinheiro, Zechi-Ceide, R. M., Alvarez, C. W., Maximino, L. P., Antunes, L. F. B. B., Richieri-Costa, A., & Guion-Almeida, M. L. (2011). Richieri-Costa-Pereira syndrome: A unique acrofacial dysostosis type. An overview of the Brazilian cases. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 155(2), 322–331.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33806>
- Fuchs, J. C., & Tucker, A. S. (2015). Development and Integration of the Ear. In *Current Topics in Developmental Biology* (Vol. 115, pp. 213–232). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.007>
- Hennersdorf, F., Friese, N., Löwenheim, H., Tropitzsch, A., Ernemann, U., & Bisdas, S. (2014). *Temporal Bone Changes in Patients With Goldenhar Syndrome With Special Emphasis on Inner Ear Abnormalities*.
- Herrmann, B. W., Karzon, R., & Molter, D. W. (2005). Otologic and audiologic features of Nager acrofacial dysostosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 69(8), 1053–1059. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.02.011>
- Jahrsdoerfer, R. A., Yeakley, J. W., Aguilar, E. A., & Cole, R. R. (1989). *Treacher Collins Syndrome: an otologic challenge*.
<https://doi.org/10.1177/000348948909801011>
- Karmody, C. S., & Annino, D. J. (n.d.). *Embryology and Anomalies of the External Ear*.
- Mansour, S., Magnan, J., Ahmad, H. H., Nicolas, K., Louryan, S., Mansour, S., Magnan, J., Ahmad, H. H., Nicolas, K., & Louryan, S. (2019). Middle Ear Cavity. In *Comprehensive and Clinical Anatomy of the Middle Ear* (pp. 19–68). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-15363-2_2
- Marques, L. H. de S., Martins, D. V., Juares, G. L., Lorenzetti, F. T. M., & Monsanto, R. da C. (2017). Otologic manifestations of Larsen syndrome. In *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (Vol. 101, pp. 223–229). Elsevier Ireland Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.08.020>
- Marres, H. A. M. (2002). Hearing Loss in the Treacher-Collins Syndrome. In *Adv Otorhinolaryngol. Basel* (Vol. 61).

Marres, H. A. M., Marres, E. H. M. A., Cor, N., Cremers, W. R. J., & Huygen, P. L. M. (n.d.). EAR SURGERY IN TREACHER COLLINS SYNDROME. In *Ann Otol Rhinol Laryngol*.

Miguel, Haline Coracine; CARNEIRO, Christiano Giacomo; TABITH, Alfredo; ZECHICEIDE, Roseli Maria; GENARO, Katia Flores. Laryngeal malformation in Richieri-Costa Pereira syndrome: new findings. *American Journal Of Medical Genetics Part A*, [S.L.], v. 158, n. 8, p. 1967-1970, 18 jun. 2012. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35421>.

Nardi, C., de Falco, L., Selvi, V., Lorini, C., Calistri, L., & Colagrande, S. (2018). Role of cone-beam computed tomography with a large field of view in Goldenhar syndrome. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 153(2), 269–277. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.06.024>

Parada, C., & Chai, Y. (2015). Mandible and Tongue Development. In *Current Topics in Developmental Biology* (1st ed., Vol. 115). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.023>

Powles-Glover, N., & Maconochie, M. (2018, February 15). Prenatal and postnatal development of the mammalian ear. *Birth Defects Research*, 110(3), 228–245.
<https://doi.org/10.1002/bdr2.1167>

Richieri-Costa, A., & Pereira, S. C. S. (1992). Short stature, robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial hand anomalies, and clubfoot: A new autosomal recessive syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 42(5), 681–687.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320420511>

Rosa, F., Coutinho, M. B., Ferreira, J. P., & Sousa, C. A. (2016). Ear malformations, hearing loss and hearing rehabilitation in children with Treacher Collins syndrome. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 67(3), 142–147.
<https://doi.org/10.1016/j.otorri.2015.01.005>

Susanibar, F., Motricidad, C. de, & Latinoamerica, O. (2016). *Embriologia do Sistema Estomatognático*. May.

Sylva Bartel-Friedrich, & Cornelia Wulke. (2007). Classification and diagnosis of ear malformations. *GMS Current Topc in Otorhinolayngology - Head and Neck Sugery*, 01–21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199848/>

Takegoshi, H., Kaga, K., Kikuchi, S., & Ito, K. (2000). Mandibulofacial dysostosis: CT evaluation of the temporal bones for surgical risk assessment in patients of bilateral aural atresia. In *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (Vol. 54).
www.elsevier.com/locate/ijporl



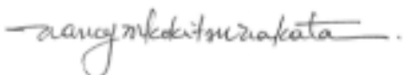


Vendramini, S., Netto, C. C., & Tabith, A. (2004). *Audiological findings in patients with the Richieri-Costa-Pereira syndrome Achados audiológicos em pacientes com síndrome Richieri-Costa-Pereira* (Vol. 11, Issue 2).

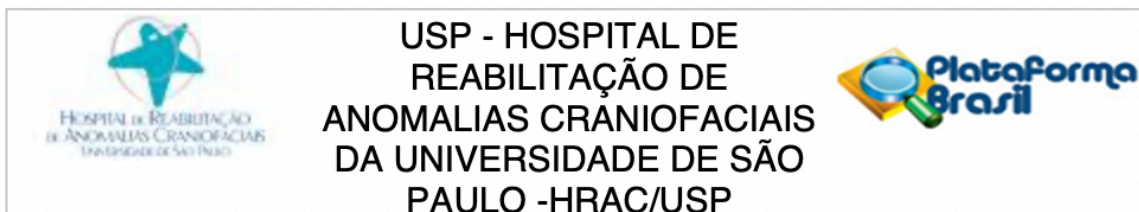
ANNEXES

**DECLARATION OF EXCLUSIVE USE OF THE ARTICLE IN
DISSERTATION/THESIS**

We hereby declare that we are aware of the article **(Audiological and otological findings in patients with Richieri Costa Pereira Syndrome)** will be included in Dissertation of the student Tatiany Tiemi Yamamoto were not used and may not be used in other works of Graduate Programs at Bauru School of Dentistry/ University of São Paulo.

Bauru, November 4th 2022

| | |
|---|--|
| <u>Tatiany Tiemi Yamamoto</u> Author |  Signature |
| <u>Luiz Fernando Manzoni Lourençone</u> Author |  Signature |
| <u>Nancy Mizue Koitsu Nakata</u> Author |  Signature |
| <u>Nivaldo Alonso</u> Author |  Signature |
| <u>Cristiano Tonello</u> Author |  Signature |



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Achados otológicos e audiológicos em pacientes com Síndrome Richieri-Costa-Pereira

Pesquisador: Tatiany Tiemi Yamamoto

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 34752620.9.0000.5441

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.370.524

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa intitulado "Achados otológicos e audiológicos em pacientes com Síndrome Richieri-Costa-Pereira", da aluna Tatiany Tiemi Yamamoto, sob orientação do Prof. Dr. Luiz Fernando M. Lourençone, co-orientação do Prof. Dr. Cristiano Tonello e equipe de pesquisa composta pelas Dras. Nancy M. K. Nakata e Roseli M. Zechi-Ceide, retorna a este Comitê para ser reavaliado após resposta às pendências anteriormente apontadas.

Os autores apresentaram o seguinte resumo:

" A orelha é um órgão composto pelas partes externa, média e interna. Na sua embriogênese, tecidos de diferentes origens se fundem para a sua formação. Eventos que afetam esta fase, resultam em malformações que afetam desde estruturas da orelha até outros elementos do corpo humano. Descrita em 1992, a Síndrome Richieri-Costa-Pereira (SRCP), engloba crianças que nasciam com anormalidades em face, membros e baixa estatura. Nomeado pelo seu descobridor, a SRCP compreende uma série de malformações em comum que abrange uma população paulista primeiramente. Após sua exposição científica, pessoas afetadas com as mesmas características foram encontradas em várias áreas do Brasil. Mutações do EIF4A3, foi descoberta em 2018 como sendo causa do desenvolvimento anormal da mandíbula, membros além da baixa estatura e habilidades do aprendizado e linguagem. A morfologia craniofacial dos afetados incluem

Endereço: Rua Sílvio Marchione, 3-20

Bairro: Vila Nova Cidade Universitária

CEP: 17.012-900

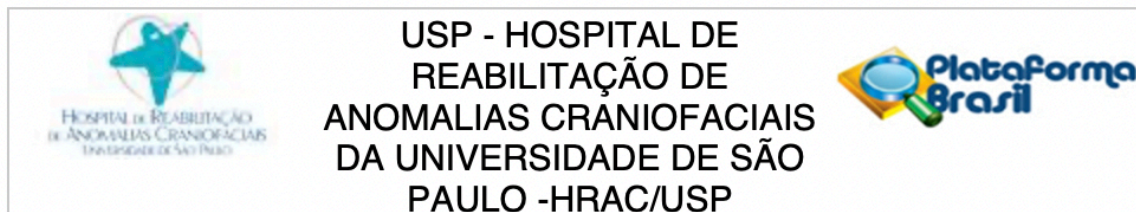
UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3235-8421

Fax: (14)3234-7818

E-mail: cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 4.370.524

principalmente alterações na linha média, descrita como Sequência de Robin (micrognatia, glossoptose e desconforto respiratório). Outras malformações compreendem anormalidades dentárias, laríngeas e baixa implantações de orelhas. Um estudo foi conduzido relatando malformações audiológicas na SRCP em nove pacientes através da aplicação de audiometria. Até o momento não foi descrito na literatura estudos de achados otológicos na síndrome. Malformações otológicas foram descritas em outras síndromes com acometimento facial, com anormalidades de orelha externa, média e na orelha interna. O objetivo deste estudo é descrever as alterações nos componentes da orelha em pacientes acometidos pela SRCP com análise de dados tomográficos e audiométricos a fim de contribuir na melhor compreensão dessa condição clínica."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

"Descrever as alterações de orelhas nos pacientes com SRCP.

Objetivo específico:

Descrever as alterações radiológicas e auditivas em pacientes com SRCP."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os autores "são riscos mínimos: quebra de confidencialidade. Os dados coletados é realizado pela análise de prontuários e imagens sem exposição a informações pessoais. Publicação de possíveis imagens de tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética, sem identificação do paciente.

Benefícios: Esta pesquisa tem como intuito descrever as alterações audiológicas e tomográficas de ossos temporais nos pacientes afetados pela síndrome, em forma de contribuição científica, e conseqüentemente poder amenizar as sequelas auditivas e otites no futuro nos pacientes sindrômicos baseados nos achados."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

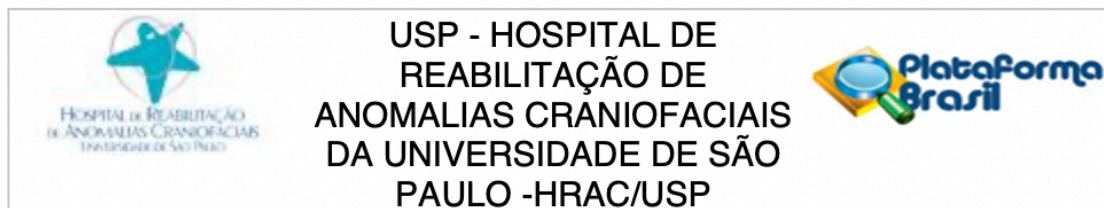
O projeto retorna ao CEP com as respostas às alterações solicitadas anteriormente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos:

- Formulário HRAC;
- Folha de Rosto da Plataforma Brasil;
- Justificativa de Dispensa de TCLE;
- Termo de Compromisso, Confidencialidade e Autorização de Utilização de Dados em Projeto de

Endereço: Rua Sílvio Marchione, 3-20
Bairro: Vila Nova Cidade Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 4.370.524

Pesquisa;

- Termo de Compromisso de Tornar Públicos os Resultados da Pesquisa e Destinação de Materiais ou Dados Coletados;
- Termo de Permissão para uso de registros para fins científicos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora anexou as seguintes respostas às pendências anteriormente apontadas:

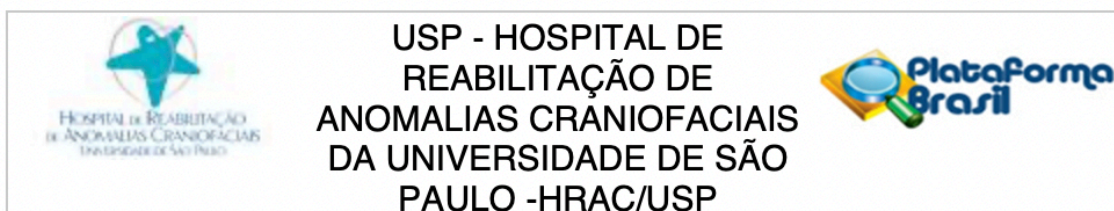
1- No Material e Método descrever em detalhes qual a metodologia que fará parte do estudo (análise de dados audiológicos e tomográficos??, o que será considerado?, tamanho da amostra?, haverá divulgação de imagens e exames?, etc). Excluir do Critério de exclusão o item b (Pacientes que não assinaram o TCLE). Trata-se de estudo retrospectivo e já foi apresentado o Termo de Dispensa de TCLE. Corrigir o terceiro parágrafo do item 4.2, pois os pacientes SERÃO dispensados do TCLE - compatibilizar na PB as mesmas informações descritas no projeto detalhado quanto ao local de realização do estudo, aspectos éticos da pesquisa e características da amostra. PENDÊNCIA ATENDIDA. "Corrigido em materiais e métodos análise de dados, tamanho da amostra, retirado parágrafo com TCLE, e compartimentalizado na plataforma brasil."

2- Nos benefícios descrever os benefícios indiretos da pesquisa quais os benefícios que os resultados do estudo acrescentarão no conhecimento da área? (acrescentar os benefícios também no Projeto detalhado. Os benefícios não foram incluídos no projeto detalhado. PENDÊNCIA ATENDIDA. "Reformulado e acrescentado benefícios".

3- Na Plataforma Brasil, Desenho do Estudo, acrescentar o que foi descrito na Metodologia: estudo retrospectivo, descritivo, não randomizado - PENDÊNCIA ATENDIDA. "Acrescentado na plataforma brasil estudo retrospectivo, descritivo não randomizado".

4- O Termo de Permissão para uso de registros para fins científicos foi acrescentado porém necessita ser corrigido.

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20
Bairro: Vila Nova Cidade Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 4.370.524

- A- Inserir o nome do Departamento, Divisão, Serviço e Seção em que o estudo será conduzido.
 B- O termo deve ser dirigido ao participante da pesquisa, ou ao responsável legal pelo paciente (em caso de menores de idade ou legalmente incapazes). Retirar o nome e os dados da pesquisadora desse campo e adequar o texto que está em destaque amarelo.
 C- Especificar apenas quais os registros que serão utilizados para fins científicos, retirando os demais.
 D- adequar o rodapé conforme o Departamento, Divisão, Serviço e Seção em que o estudo será conduzido;
 PENDÊNCIA ATENDIDA. "Preenchido os dados."

5- O cronograma deverá ser atualizado. A coleta de dados poderá iniciar somente após a aprovação do CEP. PENDÊNCIA ATENDIDA. "Atualizado cronograma".

Uma vez que as pendências anteriormente apontadas foram respondidas e compatibilizadas no projeto Word e na Plataforma Brasil recomendo a aprovação do referido projeto por esse colegiado.

Considerações Finais a critério do CEP:

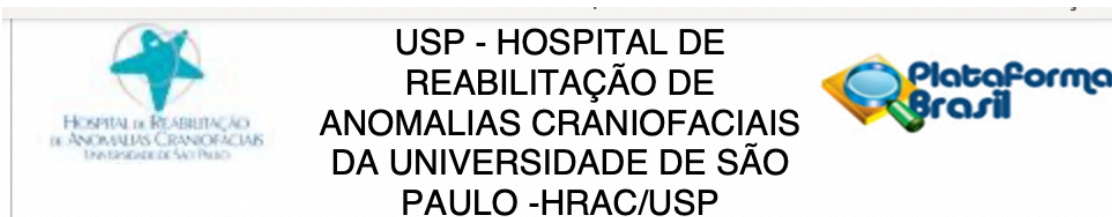
O pesquisador deve atentar que o projeto de pesquisa aprovado por este CEP refere-se ao protocolo submetido para avaliação. Portanto, conforme a Resolução CNS 466/12, o pesquisador é responsável por "desenvolver o projeto conforme delineado", se caso houver alterações nesse projeto, este CEP deverá ser comunicado em emenda via Plataforma Brasil, para nova avaliação.

Cabe ao pesquisador notificar via Plataforma Brasil o relatório final para avaliação. Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos e/ou outros Termos obrigatórios assinados pelos participantes da pesquisa deverão ser entregues ao CEP. Os relatórios semestrais devem ser notificados quando solicitados no parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|-------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1581347.pdf | 14/10/2020 13:05:59 | | Aceito |

Endereço: Rua Sílvio Marchione, 3-20
Bairro: Vila Nova Cidade Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 4.370.524

| | | | | |
|---|---------------------------------------|------------------------|---------------------------|--------|
| Outros | Of_Pendencia.docx | 14/10/2020 12:58:46 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | TERMO_PERMISSAO.docx | 14/10/2020 12:58:28 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | Referencia_parecer4.docx | 14/10/2020 12:55:17 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | Term_sem_ass.pdf | 04/09/2020 19:02:31 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | Pendencia.pdf | 02/09/2020 14:35:25 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | termo_registro.pdf | 13/08/2020 13:19:21 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | Termo_publico.pdf | 13/08/2020 13:18:42 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | dados_termo.pdf | 13/08/2020 13:17:47 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | Of_Pendencia.pdf | 13/08/2020 13:08:17 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | Carta_Encaminham.pdf | 29/07/2020 23:33:21 | Renata Paciello Yamashita | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Tatiany_FormularioHRAC.pdf | 09/07/2020 09:44:15 | Rafael Mattos de Deus | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto.pdf | 03/07/2020 17:23:08 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | termo_dados.pdf | 03/07/2020 17:19:59 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Outros | Dispensa_TCLE.pdf | 03/07/2020 17:17:49 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Term_Comp_Tornar_Publico_Dest_Mat.pdf | 03/07/2020 17:17:31 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | Termo_Comp_Pesquisador.pdf | 03/07/2020 17:15:27 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |
| Folha de Rosto | rolha_de_rosto.pdf | 03/07/2020 17:08:58 | Tatiany Tiemi Yamamoto | Aceito |

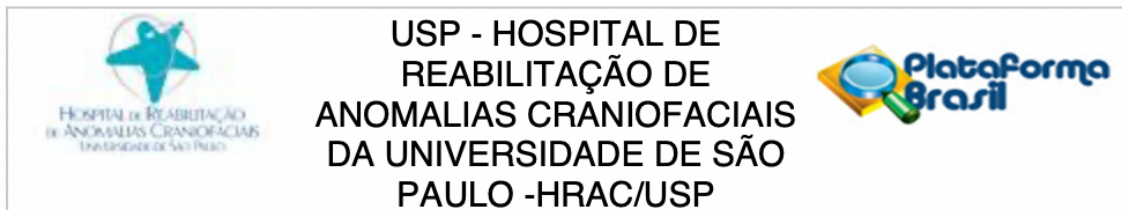
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20
Bairro: Vila Nova Cidade Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 4.370.524

BAURU, 29 de Outubro de 2020

Assinado por:
Renata Paciello Yamashita
(Coordenador(a))