

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO

**Síndrome oculoauriculofrontonasal: caracterização  
fenotípica**

BAURU  
2022



HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO

**Síndrome oculoauriculofrontonasal: caracterização  
fenotípica**

Dissertação 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.

Orientadora: Dra. Roseli Maria Zechi Ceide

BAURU  
2022

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

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

Henrique Regonaschi Serigatto

Bauru, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Serigatto, Henrique Regonaschi  
Síndrome oculoauriculofrontonasal:  
caracterização fenotípica. - Henrique Regonaschi  
Serigatto - Bauru, 2022.  
184 p.: 43 il.; 31 cm.

Dissertação (Mestrado – Área de Concentração:  
Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas) -  
Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais,  
Universidade de São Paulo, 2022.

Orientadora: Dra. Roseli Maria Zechi Ceide

Comitê de Ética do HRAC-USP  
Protocolo nº: 4.562.854  
Data: 26/02/2021

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Henrique Regonaschi Serigatto

Dissertação 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: 19 de agosto de 2022.

### Banca Examinadora

Profa. Dra. Vera Lucia Gil da Silva Lopes  
Instituição: UNICAMP

Profa. Dra. Maria Rita dos Santos e Passos Bueno  
Instituição: IB-USP

Profa. Dra. Juliana Forte Mazzeu de Araujo  
Instituição: UnB

Profa. Dra. Roseli Maria Zechi Ceide  
Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (Orientadora)



---

Profa. Dra. Ivy Kiemle Trindade Suedam



## DEDICATÓRIA

Dedico a todas as famílias e pacientes que contribuíram para a realização dessa pesquisa.

Dedico a todos os funcionários do HRAC/USP.

Em especial, gostaria de dedicar esse trabalho a duas pessoas:

Ao brilhante pesquisador, orientador, colega de trabalho e amigo, Dr. Antônio Richieri-Costa (*in memoriam*), pela atenção, carinho e amor aos pacientes.

Ao querido Rubens Matias Rodrigues (*in memoriam*), o “Rubão”, que vivia sempre de bom-humor e um sorriso no rosto, fazendo tudo com muito amor e dedicação.





## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, Marco e Denise, pelo amor, carinho, educação, apoio e incentivo, além de muitas outras coisas que faltaria espaço para agradecer aqui tudo que sempre me deram, e continuam dando.

À Dra. Roseli Maria Zechi Ceide, minha querida orientadora, por aceitar encarar esse desafio junto comigo, quando estávamos passando por um momento de luto. Agradeço a amizade, incentivo, ensinamentos, auxílio, atenção, dedicação e todos os momentos que passamos juntos.

À Dra Nancy Mizue Kokitsu Nakata, minha querida amiga, que faz parte da minha jornada acadêmica e profissional, desde o início, quando eu ainda estava na graduação, até hoje. Agradeço por todas as contribuições, pelo papel essencial como coorientadora (mesmo que não oficializado) que você desempenhou durante toda dissertação, e por sempre poder contar com você, em qualquer situação.

À Dra. Siulan Paulovich Vendramini Pittoli, por toda a ajuda, pela confiança, e por compartilhar um pouco de sua expertise em EOAV, fundamental para o presente estudo, além de todas as contribuições como membro da Seção de Genética Clínica e da equipe de pesquisa durante toda a execução do projeto.

Ao Dr. Cristiano Tonello, por compartilhar um pouco de seus conhecimentos, pelas tomografias disponibilizadas e pela ajuda com o software para realizar a reconstrução 3D. Agradeço, também, pelas considerações e participação no meu exame de qualificação.

À Dra. Priscila Padilha Moura, pelas considerações no exame de qualificação, pela ajuda com as descrições de reconstruções 3D de tomografias e classificação das fissuras raras, pela amizade, pela companhia e bons momentos que passamos juntos na Seção de Genética Clínica.

À Dra. Isabel Cristina Drago Marquezini Salmen, pelas contribuições e considerações durante o exame de qualificação.

Ao Dr. Adriano Porto Peixoto, pelas contribuições e avaliações prestadas durante todo o projeto.

À Maria Aparecida Arazaboni, pela companhia, amizade e pelo delicioso café!

Por último, mas não menos importante, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pela bolsa de estudos e incentivo à pesquisa.



## RESUMO

Serigatto HR. Síndrome oculoauriculofrontonasal: caracterização fenotípica [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** A síndrome oculoauriculofrontonasal (OAFN; OMIM 601452) é uma síndrome rara, de etiologia desconhecida, e de casos esporádicos. É caracterizada pela sobreposição clínica dos achados da displasia frontonasal (DFN) e do espectro oculoauriculovertebral (EOAV). Atualmente, 64 casos da síndrome OAFN foram descritos na literatura e sua causa permanece desconhecida. **Objetivos:** Descrever clinicamente uma amostra de indivíduos brasileiros com a síndrome OAFN, avaliar e descrever os achados de exames de imagens, e ajudar a esclarecer a etiologia. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo e retrospectivo, realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP). **Resultados e Discussão:** A casuística compreende um total de 34 indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão e que foram avaliados pelos profissionais da Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular (SCGCBIM). A casuística foi dividida em grupos, de acordo com a lateralidade do acometimento craniofacial e a semelhança fenotípica. Os principais achados clínicos incluem assimetria facial, hipertelorismo ocular, apêndices pré-auriculares e fissuras raras da face. Dentre as fissuras raras da face, as mais frequentes foram as fissuras de Tessier número 0, 2 e 7. O osso nasal ectópico, achado radiológico exclusivo da síndrome, foi observado em 8 dos 20 indivíduos avaliados. Anomalias intracranianas foram observadas em 64% dos indivíduos, sendo que a mais frequente foi o lipoma de corpo caloso. Sequenciamento completo de exoma realizado em um indivíduo não mostrou variantes patogênicas/provavelmente patogênicas associadas ao fenótipo. **Conclusão:** A síndrome OAFN é caracterizada por fenótipo heterogêneo e variável. As fissuras raras da face fazem parte do espectro fenotípico da síndrome. Foi observada uma predileção para o sexo masculino. A fissura Tessier número 2 é frequente e relevante para o diagnóstico clínico. O osso nasal ectópico é um achado frequente no presente estudo, mostrando sua relevância para auxiliar o diagnóstico clínico. A ausência de recorrência familiar, consanguinidade, anomalias cromossômicas e genéticas reforçam a hipótese de um modelo de herança não tradicional.

Palavras-chave: Anomalias craniofaciais. Malformações congênitas. Arcos faríngeos.



## ABSTRACT

Serigatto HR. Oculoauriculofrontonasal syndrome: phenotypic characterization. [dissertation]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introduction:** Oculoauriculofrontonasal syndrome (OAFNS; OMIM 601452) is a rare and sporadic syndrome, with unknown etiology, characterized by the clinical overlap of frontonasal dysplasia (FND) and oculoauriculovertebral spectrum (OAVS). Currently, there are 64 individuals with clinical findings compatible with OAFNS diagnosis in the literature. **Objectives:** describe the main clinical findings of a Brazilian cohort of individuals with OAFNS clinical diagnosis, analyze and describe radiological findings, and contribute to the elucidation of the etiology of this syndrome. **Methods:** This is a prospective and retrospective study, carried out at the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies of the University of São Paulo. **Results and Discussion:** The cohort comprises a total of 34 individual who met the inclusion criteria and were evaluated by professionals from the Section of Clinical Genetics and Molecular Biology. The individuals were divided into groups, according to the laterality of craniofacial involvement and phenotypic similarity. Main clinical findings include facial asymmetry, ocular hypertelorism, preauricular tags, and rare craniofacial clefts. Among rare craniofacial clefts, the most frequent were the Tessier number 0, 2, and 7 clefts. The ectopic nasal bone, an exclusive radiological finding of OAFNS, was observed in 8 of 20 individuals. Intracranial abnormalities were observed in 64%, mainly corpus callosum lipoma. Whole exome sequencing performed in one individual showed no variants associated with the phenotype. **Conclusion:** The OAFNS is characterized by heterogeneous and variable phenotype. Rare craniofacial clefts are part of the phenotypic spectrum. There is a male sex predilection. Tessier number 2 cleft is a frequent and important finding that could help with the clinical diagnosis. The ectopic nasal bone was frequent in our cohort and confirmed it is a hallmark of OAFNS, reinforcing the clinical diagnosis. The absence of recurrence, consanguinity, chromosomal and genetic abnormalities reinforce the hypothesis of a non-traditional inheritance model.

Keywords: Craniofacial abnormalities. Congenital anomalies. Pharyngeal arches.



## LISTA DE ABREVIATURA, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>3D</b>	Tridimensional
<b>ADNM</b>	Atraso no Desenvolvimento Neuromotor
<b>ADNPM</b>	Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor
<b><i>Array CGH</i></b>	<i>Comparative Genomic Hybridization</i>
<b>ATM</b>	Articulação Temporomandibular
<b>Bi</b>	Bilateral
<b>CAE</b>	Conduto Auditivo Externo
<b>CC</b>	Corpo Caloso
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>cm</b>	Centímetros
<b>D</b>	Direita
<b>der</b>	Derivado
<b>DFN</b>	Displasia Frontonasal
<b>DICE</b>	Distância Intercantal Externa
<b>DICI</b>	Distância Intercantal Interna
<b>DMF</b>	Disostose Mandibulofacial
<b>E</b>	Esquerda
<b>EOAV</b>	Espectro Oculauriculovertebral
<b>F</b>	Feminino
<b><i>FISH</i></b>	<i>Fluorescence in Situ Hybridization</i>
<b>FL</b>	Fissura de lábio
<b>FLP</b>	Fissura de lábio e palato
<b>FP</b>	Fissura de palato
<b>g</b>	Gramas





<b>G_P_A_</b>	Número de Gestações, Partos e Abortos
<b>h+</b>	Heteromorfismo
<b>HRAC/USP</b>	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo
<b>Inf</b>	Inferior
<b>kg</b>	Quilos
<b>M</b>	Masculino
<b>m</b>	Metros
<b>min</b>	Mínimo
<b>OAFN</b>	Oculoauriculofrontonasal
<b>OMIM</b>	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
<b>p</b>	Braço curto do cromossomo
<b>P</b>	Percentil
<b>PC</b>	Perímetro Cefálico
<b>q</b>	Braço longo do cromossomo
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>s+</b>	Satélite
<b>SCGCBIM</b>	Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular
<b>SIAT</b>	Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>Sup</b>	Superior
<b>t</b>	Translocação
<b>TALE</b>	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TDAH</b>	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	23
2.1	SÍNDROME OCULOauriculofrontonasal .....	25
2.2	ESPECTRO OCULOauriculovertebral .....	28
2.3	DISPLASIA FRONTO NASAL .....	30
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	33
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL .....	35
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	35
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	37
4.1	LOCAL DE ESTUDO .....	39
4.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	39
4.3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	39
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	43
5.1	ACHADOS CLÍNICOS.....	48
5.1.1	<b>Oculares</b> .....	48
5.1.2	<b>Nasais</b> .....	49
5.1.3	<b>Fissuras craniofaciais</b> .....	49
5.1.4	<b>Mandibulares</b> .....	51
5.1.5	<b>Auriculares</b> .....	51
5.1.6	<b>Intracranianos e neurológicos</b> .....	53
5.1.7	<b>Extracranianos</b> .....	54
5.2	CASOS CLÍNICOS .....	56
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	117
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	153
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	157
	<b>APÊNDICES</b> .....	169
	<b>ANEXOS</b> .....	173



# 1 INTRODUÇÃO

---



## 1 INTRODUÇÃO

As anomalias craniofaciais congênitas são causadas pelo crescimento e/ou desenvolvimento anormal das estruturas das partes moles do crânio e face e/ou ossos. Dentre as anomalias craniofaciais mais comuns estão as fissuras orofaciais, cuja incidência é estimada em 1:700 nascidos vivos (MOSSEY, MODELL, 2012; RAHIMOV, JUGESSUR, MURRAY, 2012), embora varie de acordo com a origem geográfica, nível socioeconômico, gênero e etnia (DIXON *et al.*, 2011; RAHIMOV, JUGESSUR, MURRAY, 2012; SETÓ-SALVIA, STANIER, 2014). Outras anormalidades podem envolver as orelhas, os olhos e a mandíbula.

As fissuras orofaciais são classificadas em três tipos: fissura de lábio (FL), quando afeta apenas o lábio e/ou rebordo alveolar, fissura de palato (FP), quando afeta o palato mole e/ou duro, e fissura de lábio e palato (FLP), quando afeta o lábio e o palato simultaneamente (LESLIE; MARAZITA, 2013). Além dessa classificação, a fissura pode se manifestar de duas formas: síndrômica, quando a fissura está associada a outras anomalias, e não síndrômica ou isolada, quando a fissura se manifesta de maneira isolada, sem outras anomalias associadas a ela (STUPPIA *et al.*, 2011).

Aproximadamente, 70% dos casos de FLP e 50% dos casos de FP ocorrem isoladamente (JUGESSUR; FARLIE; KILPATRICK, 2009). O restante dos casos ocorre em associação com outras anomalias representando, atualmente, mais de 500 síndromes descritas (DIXON *et al.*, 2011).

Uma dessas síndromes é a síndrome oculoauriculofrontonasal (OAFN; OMIM 601452), também chamada de síndrome de Golabi-Gonzales-Edwards e displasia oftalmofrontonasal, que representa a associação dos achados clínicos de duas condições: o espectro oculoauriculovertebral (EOAV; OMIM 164210) e a displasia frontonasal (DFN; OMIM 136760) (CASEY *et al.*, 1996; GORLIN, COHEN JR, HENNEKAM, 2001; GABBETT *et al.*, 2008; LEHALLE *et al.*, 2018).

O primeiro caso da síndrome OAFN foi descrito com a denominação de “displasia óculo-auricular craniana”, como um caso com características da síndrome de Goldenhar associada a achados clínicos não descritos como parte da síndrome (GUPTA; GUPTA; PRASHAR, 1968).

O termo “síndrome oculoauriculofrontonasal” surgiu algum tempo depois, sendo utilizado, pela primeira vez, por Carey e Yong (1981) para descrever o conjunto de anomalias craniofaciais observadas.

A síndrome OAFN apresenta um fenótipo resultante de alterações no desenvolvimento do processo frontonasal e de estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos faríngeos. Os achados clínicos incluem hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar, nariz largo com entalhe mediano ou bífido, fissuras craniofaciais, microtia, apêndices pré-auriculares e assimetria facial (GABBETT *et al.*, 2008).

A classificação da síndrome OAFN como um quadro distinto e até mesmo como uma nova síndrome era controversa. Classificar como EOAV e DFN não era possível sem excluir uma das duas opções; portanto, sua classificação teve como base o conjunto das duas condições (MUSARELLA, YOUNG, 1986; GABBETT *et al.*, 2008).

Diante disso, Gabbett *et al.* (2008) mostraram que a frequência dos achados clínicos observados na síndrome OAFN faz com que esta seja considerada distinta de EOAV e DFN, representando uma nova condição. Além disso, Evans *et al.* (2013) encontraram anomalias relacionadas ao osso nasal, descritas pela primeira vez por Musarella e Young (1986), que corroboram com a classificação da síndrome OAFN como uma síndrome distinta. O osso nasal ectópico é um achado radiológico exclusivo da síndrome OAFN, até o momento, que auxilia no diagnóstico clínico dos indivíduos (EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018).

Atualmente, foram descritos, aproximadamente, 60 casos de indivíduos com a síndrome OAFN, com achados clínicos sobrepostos do EOAV e da DFN, além de achados clínicos específicos (LEHALLE *et al.*, 2018).

Considerando o baixo número de casos descritos, a sobreposição fenotípica do quadro com outras duas condições bem delineadas e por ser um grupo com variabilidade clínica, a realização de uma caracterização fenotípica mais detalhada e com um número amostral maior será importante para auxiliar no diagnóstico clínico, reabilitação dos indivíduos e, ainda, contribuir na identificação da etiologia, futuramente.



## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

---



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 SÍNDROME OCULOauriculofrontonasal

A síndrome oculoauriculofrontonasal (OAFN; OMIM 601452) é uma síndrome rara, com baixa incidência, e etiologia desconhecida. É caracterizada pelo envolvimento de primeiro e segundo arcos faríngeos e da linha média craniofacial. Os principais achados clínicos incluem: hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar, apêndices pré-auriculares, microtia, base nasal larga e assimetria de face (GABBETT *et al.*, 2008).

O primeiro caso de OAFN na literatura descrito por Gupta, Gupta e Prashar (1968) relatava um menino com hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar bilateral, base nasal larga, fissura Tessier 2, apêndices pré-auriculares, meningoencefalocele e hidrocefalia. Apesar de ter sido descrito como um caso da síndrome de Goldenhar com achados clínicos adicionais, o indivíduo se enquadra no diagnóstico de OAFN.

O primeiro relato de uso do termo “oculoauriculofrontonasal” foi realizado por Carey e Yong (1981), utilizado para representar o conjunto de anomalias da displasia frontonasal associadas à síndrome de Goldenhar.

Golabi, Gonzales e Edwards (1983) reportaram dois irmãos, um menino e uma menina, filhos de uma mãe diabética, que apresentavam hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar, base nasal larga, fissura Tessier 2, pólipos nasais, apêndices pré-auriculares, anomalia de orelha externa, assimetria facial e alterações de sistema nervoso, incluindo lipoma e calcificação de foice cerebral. A recorrência da mesma síndrome observada na irmandade sugere um modelo de herança autossômico recessivo, embora a mãe fosse diabética, não descartando a provável influência de um fator ambiental.

Musarella e Young (1986) reportaram um indivíduo com síndrome de Goldenhar e fissura mediana. A menina, filha de casal não consanguíneo, apresentava hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior, base nasal larga, pólipos nasais, apêndices pré-auriculares bilaterais, assimetria de face e macrostomia unilateral à esquerda (fissura Tessier 7). Cientes de que o indivíduo não poderia ser diagnosticado como apenas uma das duas condições previamente descritas, os autores propuseram que o quadro observado representava uma entidade distinta, a síndrome oculoauriculofrontonasal.

Com base em relato de caso clínico e revisão de literatura sobre OAFN e de diagnósticos diferenciais, Toriello, Higgins e Mann (1995) concluíram que existem diversas síndromes com envolvimento frontonasal e anomalias oculares e enfatizaram a importância de se relatar mais casos, a fim de uma caracterização fenotípica mais detalhada.

Casey *et al.* (1996) relataram quatro novos casos de OAFN e, com base em todos os casos descritos, observaram que as anomalias estavam restritas apenas à região craniofacial. Os autores sugeriram a classificação da síndrome OAFN como uma entidade distinta da displasia frontonasal (DFN; OMIM 136760) e do espectro oculoauriculovertebral (EOAV; OMIM 164210). A classificação da síndrome OAFN como uma síndrome distinta é apoiada por diversos estudos (GABBETT *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018).

Um achado clínico que auxiliou no processo de reconhecimento da síndrome como uma condição distinta foi o osso nasal ectópico (EVANS *et al.*, 2013). Esse achado foi descrito pela primeira vez por Musarella e Young (1986), mas só teve sua relevância clínica enfatizada quando foi observado em uma série de casos descritos por Evans *et al.* (2013). O osso nasal ectópico é um achado considerado exclusivo da síndrome OAFN que auxilia no diagnóstico clínico. A respeito da etiologia desse osso, uma hipótese é que ele seja resultante da ossificação anormal das cartilagens do nariz, (EVANS *et al.*, 2013). No entanto, a etiologia do osso nasal ectópico ainda permanece desconhecida (LEHALLE *et al.*, 2018).

Diante do fenótipo dos indivíduos e da importante sobreposição clínica com outras condições, alguns critérios para o diagnóstico clínico da síndrome OAFN foram propostos. O critério proposto por Guion-Almeida (2000) considera que os achados clínicos obrigatórios para o diagnóstico incluem hipertelorismo ocular, base nasal larga, apêndices pré-auriculares e assimetria facial. O critério mais recentemente publicado, e que inclui o osso nasal ectópico, foi proposto por Lehalle *et al.* (2018) (Quadro 1). Nesse critério, hipertelorismo ocular, apêndices pré-auriculares e/ou anomalias auriculares e assimetria facial são achados obrigatórios para o diagnóstico, semelhante ao critério proposto anteriormente por Guion-Almeida (2000). Além desses achados, o indivíduo deve apresentar um achado maior da DFN e um achado maior do EOAV, caracterizando a sobreposição das duas condições. O osso nasal ectópico também é um achado maior, específico da síndrome OAFN, que, quando presente, pode substituir a ausência de achados clínicos maiores de DFN ou EOAV.

O diagnóstico é feito na presença dos três achados obrigatórios associado a dois achados maiores, um de cada condição, e um achado menor, conforme observado no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios para o diagnóstico clínico da síndrome OAFN.

	<b>Obrigatórios</b>	<b>Maiores</b>	<b>Menores</b>	
<b>Displasia Frontonasal</b>	Hipertelorismo ocular	Coloboma de pálpebra	Fissura de asa nasal	
		Anomalia de CC	Osso nasal ectópico	
		Fissura facial paramediana	Fissura facial mediana	
	Nariz largo/bífido			Agenesia/Atresia CAE
				Pólipo nasal
				Crânio bífido oculto
			Atresia de coanas	
			Alteração SNC/DI	
<b>Espectro Oculoauriculovertebral</b>	Anomalia auricular ou Apêndices pré-auriculares	Dermoide epibulbar	Perda auditiva	
	Assimetria facial	Anomalia ocular	Anomalia de coluna	
			Cardiopatia congênita	
			Anomalia renal	
<b>Específico de OAFN</b>	-	Osso nasal ectópico	-	

Legenda: CC: corpo caloso; CAE: conduto auditivo externo; SNC: sistema nervoso central; DI: deficiência intelectual.

Fonte: LEHALLE *et al.* (2018)

Até o presente momento, há aproximadamente 60 casos descritos de OAFN com expressiva variabilidade clínica (CASEY *et al.*, 1996; GUION-ALMEIDA, LOPES, 1997; GUION-ALMEIDA, 2000; ISHMAEL *et al.*, 2002; JOHNSON *et al.*, 2005; CORONA-RIVERA *et al.*, 2007; GABBETT *et al.*, 2008; ADOLPHS *et al.*, 2012; EVANS *et al.*, 2013; TUNC *et al.*, 2017; LEHALLE *et al.*, 2018; ITO *et al.*, 2019). A maioria dos casos é esporádica e sem um modelo de herança definido. O sequenciamento de nova geração (exoma e genoma completo) não foi capaz de identificar, até o momento, variantes relacionadas ao fenótipo (LEHALLE *et al.*, 2018).

## 2.2 ESPECTRO OCULOauriculovertebral

O espectro oculoauriculovertebral (EOAV; OMIM 164210), também chamado de síndrome de Goldenhar, microssomia hemifacial, displasia oculoauriculovertebral e microssomia craniofacial, é um dos principais quadros incluídos no diagnóstico diferencial da síndrome OAFN. Trata-se de uma condição com alteração de primeiro e segundo arcos faríngeos, onde o desenvolvimento auricular, oral e mandibular é afetado.

É a forma mais frequente de assimetria facial congênita, afetando, aproximadamente, 1:5600 indivíduos. A maioria dos indivíduos com EOAV ocorre esporadicamente, com um risco de recorrência de 2%, exceto nos casos em que é observada presença de apêndices pré-auriculares e/ou microtia no histórico familiar, onde o risco é aumentado (BELEZA-MEIRELES *et al.*, 2014; EVANS, HING, CUNNINGHAM, 2018). Prevalência de 3:2 é observada para o sexo masculino e para o lado direito afetado (GORLIN; COHEN JR; HENNEKAM, 2001).

Inicialmente, foi descrito por Goldenhar (1952) como uma nova síndrome, apresentando os seguintes achados clínicos: apêndices auriculares, hipoplasia mandibular e dermoide epibulbar. Gorlin *et al.* (1963) descreveram a displasia oculoauriculovertebral, caracterizada por dermoide epibulbar e/ou lipodermoide, apêndices e/ou fístulas pré-auriculares e anomalias vertebrais, achados sobrepostos com a disostose mandibulofacial e a microssomia hemifacial, acreditando que o quadro descrito era uma condição distinta, apesar da semelhança com a síndrome de Goldenhar. Feingold e Baum (1978) reportaram a inclusão de anomalias vertebrais, coloboma de pálpebra, perda auditiva, micrognatia e anomalias cardíacas nos achados clínicos da síndrome de Goldenhar. Com essa variabilidade clínica e a inclusão de novos achados, Cohen Jr, Rollnick e Kaye (1989) utilizaram o termo “espectro oculoauriculovertebral” (EOAV), pela primeira vez, de modo que toda a heterogeneidade clínica do quadro fosse representada.

Os achados clínicos do EOAV variam de uma forma mais leve, como apêndices pré-auriculares e assimetria de face, até uma forma mais severa, com anotia, microftalmia, fissura labiopalatina e alterações de coluna vertebral. O envolvimento geralmente é unilateral, mas pode ser bilateral em alguns casos, sendo um lado mais gravemente afetado que o outro. O EOAV também pode manifestar-se como uma condição complexa, com a presença de anomalias extracranianas, afetando diversos

órgãos como pulmões, coração e rins. Não existe um consenso entre pesquisadores sobre o critério mínimo para o diagnóstico do EOAV, devido à variabilidade clínica observada, sendo este determinado pelos próprios autores em cada estudo realizado (COHEN JR, ROLLNICK, KAYE, 1989; GORLIN, COHEN JR, HENNEKAM, 2001; BELEZA-MEIRELES *et al.*, 2014).

As alterações auriculares mais comuns são orelhas displásicas, apêndices pré-auriculares, microtia, anotia e perda auditiva condutiva. Alterações oculares incluem dermoide epibulbar, microftalmia, anoftalmia e coloboma de pálpebra superior. Assimetria de face, hipoplasia malar, maxilar e mandibular também são achados frequentes. Em casos mais graves, alterações vertebrais, como hemivértebras, vértebras fusionadas e escoliose, alterações neurológicas e anomalias cardíacas são observadas (ROLLNICK *et al.*, 1987; MORRISON *et al.*, 1992; GORLIN, COHEN JR, HENNEKAM, 2001; TASSE *et al.*, 2005; BARISIC *et al.*, 2014; RENKEMA *et al.*, 2017).

A respeito do modelo de herança, diversos estudos foram realizados. Alguns estudos com a presença de casos familiares encontraram evidências para um modelo autossômico recessivo (SARAUX, GRIGNON, DHEMY, 1968; KIRKE, 1970; KRAUSE, 1970), enquanto outros indicam um modelo autossômico dominante (GRABB, 1965; HERMANN, OPITZ, 1969; SUMMIT, 1969; SETZER *et al.*, 1981; REGENBOGEN *et al.*, 1982; ROLLNICK, KAYE, 1983; SINGER *et al.*, 1994; STOLL *et al.*, 1998; TASSE *et al.*, 2005; TASSE *et al.*, 2007; VENDRAMINI-PITTOLI, KOKITSU-NAKATA, 2009).

Uma condição descrita dentro desse espectro é chamada de EOAV com anomalia radial (OMIM 141400), representando um subgrupo do EOAV. Essa condição consiste nos achados clínicos do EOAV previamente descritos em associação com anomalias como hipoplasia de polegar e hipoplasia/agenesia do rádio (VENDRAMINI; RICHIERI-COSTA; GUION-ALMEIDA, 2007).

A causa do EOAV ainda não é conhecida, sendo que a teoria mais aceita é a que o desenvolvimento do primeiro e segundo arcos faríngeos é alterado nas seis primeiras semanas gestacionais, período no qual o crânio e a coluna vertebral são formados (RENKEMA *et al.*, 2017).

Com os avanços tecnológicos, novos estudos moleculares para encontrar genes responsáveis pela causa do EOAV foram realizados. Um estudo com 169 indivíduos com achados clínicos compatíveis com EOAV analisou casos esporádicos e, através do sequenciamento de exoma, encontrou variantes no gene *MYT1* (LOPEZ

*et al.*, 2016). Outros estudos encontraram novas variantes no gene *MYT1*, confirmando seu envolvimento na causa do EOAV (BERENGUER *et al.*, 2017; LUQUETTI *et al.*, 2020; ZAMARIOLLI *et al.*, 2021). Estudos mostram que o gene *MYT1* (*myelin transcription factor 1*) está envolvido como repressor de diversos genes na via do ácido retinóico e que as variantes encontradas podem alterar seu funcionamento e, conseqüentemente, afetar a sinalização celular dessa via, resultando no EOAV (LUQUETTI *et al.*, 2020; ZAMARIOLLI *et al.*, 2021). Apesar disso, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos por trás dessas variantes e suas conseqüências.

Recentemente, um estudo mostrou que a haploinsuficiência do gene *SF3B2* (*splicing factor 3B, subunit 2*) é um responsável pela causa do EOAV, tanto em casos esporádicos quanto em casos de recorrência familiar (TIMBERLAKE *et al.*, 2021). Perda de função do gene *SF3B2* altera a formação e o desenvolvimento das células da crista neural, responsáveis pela formação do crânio, sugerindo que o EOAV seja incluído no grupo de neurocristopatias, no qual estão as síndromes de Treacher-Collins e Nager, por exemplo (TIMBERLAKE *et al.*, 2021).

### 2.3 DISPLASIA FRONTAL NASAL

Outro grupo de condições incluído no diagnóstico diferencial da síndrome OAFN é a displasia frontonasal (DFN; OMIM 136760), também chamada de síndrome da fissura mediana e malformação frontonasal, uma condição que consiste na associação de dois ou mais dos seguintes achados clínicos: hipertelorismo ocular, raiz nasal larga e ampla, fissura mediana (afetando o nariz apenas ou o nariz e o lábio superior), fissura da asa nasal uni ou bilateral, ausência de formação da ponta do nariz, crânio bífido oculto anterior e *widow's peak* (SEDANO *et al.*, 1970; SEDANO, GORLIN, 1988). É considerado um grupo altamente heterogêneo, que inclui a forma isolada ou associada à múltiplas anomalias, no qual diferentes associações constituem quadros clínicos diversos e igualmente raros (GUION-ALMEIDA, 2000, TWIGG *et al.*, 2009).

O termo “síndrome da fissura mediana” foi utilizado por DeMyer (1967) para descrever esse conjunto de anomalias. Posteriormente, o termo “displasia frontonasal” foi utilizado por Sedano *et al.* (1970). Depois disso, o termo “malformação frontonasal” começou a ser utilizado com a justificativa de que o conjunto de anomalias observadas



é resultante de uma alteração no mesmo campo de desenvolvimento (SEDANO; GORLIN, 1988). Atualmente, sabemos que os achados clínicos são resultado de um desenvolvimento alterado dos processos frontonasais que são importantes para que ocorra a formação adequada da face, a partir da 4ª semana gestacional (LEHALLE *et al.*, 2017).

A grande maioria dos casos de DFN isolada é esporádica e poucos casos de recorrência familiar foram relatados (GUION-ALMEIDA, 2000). Em relação à displasia frontonasal sindrômica, alguns casos familiares foram reportados indicando modelo de herança autossômico dominante, autossômica recessiva e ligada ao cromossomo-X (GUION-ALMEIDA, 2000; WU, VARGEVIK, SLAVOTINEK, 2007; LEHALLE *et al.*, 2017). Alterações nos genes *EFNB1* (síndrome craniofrontonasal; OMIM 304110), *ALX1* (DFN tipo 3; OMIM 613456), *ALX3* (DFN tipo 1, frontorrinia; OMIM 136760) e *ALX4* (DFN tipo 2; OMIM 613451), *ZSWIM6* (disostose frontonasal acromélica; OMIM 603671) e *SPECC1L* (síndrome de hipertelorismo de Teebi; OMIM 145420), resultam em diferentes condições nas quais a DFN faz parte do quadro clínico (FARLIE *et al.*, 2016; LEHALLE *et al.*, 2017). Além de variações gênicas, influências ambientais também parecem contribuir para a ocorrência da DFN (TWIGG *et al.*, 2009; FARLIE *et al.*, 2016).



## **3 OBJETIVOS**

---



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Caracterizar, clinicamente, uma amostra de indivíduos brasileiros com diagnóstico de síndrome oculoauriculofrontonasal.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os achados clínicos dos indivíduos da casuística
- Descrever as alterações estruturais de face, crânio e sistema nervoso central observadas em exames de imagem
- Contribuir com o esclarecimento da etiologia



## **4 MÉTODOS**

---





## 4 MÉTODOS

### 4.1 LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo foi realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP), localizado na cidade de Bauru, São Paulo, Brasil.

### 4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HRAC/USP, CAAE: 26618719.4.0000.5441, parecer número 4.562.854 (Anexo A)

### 4.3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e prospectivo, no qual a amostra foi composta por indivíduos cadastrados no HRAC/USP que atenderam aos critérios estabelecidos.

O critério de inclusão estabelecido, de acordo com o utilizado por Guion-Almeida (2000), inclui:

- Apresentar envolvimento de primeiro e segundo arcos faríngeos, incluindo anomalia auricular e/ou apêndice pré-auricular associado a comprometimento mandibular;
- Apresentar envolvimento do processo frontonasal, incluindo hipertelorismo ocular/aparente hipertelorismo ocular associado a, pelo menos, um defeito de fechamento de linha média craniofacial, comprometendo nariz e/ou lábio.

Para a composição da casuística, foram considerados indivíduos de ambos os sexos, sem restrição de faixa etária, que atenderam aos critérios estabelecidos e estavam cadastrados na Base de Dados da Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do HRAC/USP. Os indivíduos que já estavam cadastrados fizeram parte da amostra de maneira retrospectiva, por meio da análise de prontuários para obtenção das informações necessárias para preencher o Protocolo de Pesquisa (Apêndice 1). As informações foram obtidas a partir da ficha de Evolução da Genética Clínica, onde as anotações foram realizadas por profissionais responsáveis pelo atendimento desses indivíduos.

Os indivíduos com diagnóstico clínico de síndrome OAFN que retornaram ao HRAC/USP durante o período vigente dessa pesquisa e/ou vieram para a primeira avaliação (“Caso Novo”) foram convidados pelos pesquisadores principais e/ou equipe de pesquisa para participar desse estudo e foram incluídos na amostra apenas quando concordaram com a participação, cientes dos objetivos, riscos e benefícios, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, nos casos em que o indivíduo era menor de 18 anos de idade, o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), aprovados, previamente, pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do HRAC/USP.

Os indivíduos foram atendidos, individualmente, na Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular (SCGCBIM), pelo pesquisador, supervisionado pelos profissionais da SCGCBIM e Equipe Craniofacial que fazem parte da equipe de pesquisa desse estudo, e/ou pelos membros da equipe de pesquisa. Foi realizada uma entrevista com o paciente e/ou responsável para completar ou atualizar dados genético-clínico que inclui informações relacionadas ao histórico gestacional, peri e pós-natal, dados familiares, descrição dos sinais clínicos e medidas antropométricas. Resultados de exames clínicos e de imagem como ecografias, tomografias e ressonâncias magnéticas, pertencentes ao paciente ou disponíveis no arquivo do HRAC/USP, foram considerados e incluídos nesse estudo. Os dados obtidos durante a entrevista foram anotados no Protocolo de Pesquisa (Apêndice 1). Para computação dos resultados obtidos, gráficos e tabelas foram elaborados para melhor estruturação e análise, com o auxílio de um computador pessoal e do software Microsoft Excel 2019.

Nos casos de indivíduos com diagnóstico de síndrome OAFN que ainda estão em tratamento no HRAC/USP, mas não retornaram, presencialmente, durante o período da coleta de dados, devido à ausência de agendamentos e/ou consultas, o convite para participar do estudo foi feito por meio de plataforma virtual. O contato telefônico foi obtido a partir dos dados contidos na *Ficha Cadastral do Paciente*, devidamente anexada em seu prontuário. O contato inicial e o convite para participação da pesquisa foram realizados por meio de diálogo entre os pesquisadores e o indivíduo/responsável, via telefone, informando sobre a realização da pesquisa, sua finalidade, os objetivos e os procedimentos. Caso o indivíduo/responsável manifestasse interesse e desejasse receber mais informações para participar, duas opções foram oferecidas:

1) Informar um e-mail para contato, com a finalidade de envio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) virtual em formato de formulário online, contendo todas as informações detalhadas sobre a pesquisa e os pesquisadores, por meio dos endereços eletrônicos:

(<https://forms.gle/S7zoQVXMSFmPo15S8>) – Para o participante maior de idade;

(<https://forms.gle/gpBDxUwPQUzAm55R7>) – Para pais/responsáveis legais.

2) Caso não tivesse acesso à internet ou tivesse dificuldade para acessá-la, o TCLE (aprovado pelo CEP-HRAC/USP) seria enviado para o endereço do indivíduo/responsável, via Correios, juntamente com as orientações e um envelope endereçado e selado para o reenvio da correspondência ao pesquisador, sem que houvesse ônus por parte do participante.

Os indivíduos cadastrados na SCGCBIM com diagnóstico inicial de síndrome OAFN, mas que durante evolução clínica e/ou reavaliação receberam o diagnóstico clínico-genético de qualquer outra síndrome conhecida foram excluídos desse estudo. O critério de exclusão incluiu, ainda, a ausência de registros precisos na documentação genético-clínica para os casos de estudo retrospectivos (os que não retornaram mais ao HRAC/USP por motivo de óbito e/ou abandono do tratamento) e, aqueles que mesmo após atestado o diagnóstico, não concordaram em participar do estudo.



## **5 RESULTADOS**

---



## 5 RESULTADOS

No presente estudo, um total de 36 indivíduos atenderam aos critérios de inclusão propostos. Dentre esses, 30 indivíduos já haviam realizado consultas previamente e estavam cadastrados na Base de Dados da Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do HRAC/USP (SCGCBIM-HRAC/USP) com a hipótese diagnóstica da síndrome OAFN. No entanto, dois destes 30 indivíduos foram excluídos da casuística devido à ausência de registros precisos na documentação genético-clínica. Três indivíduos que não estavam cadastrados com a hipótese diagnóstica de OAFN na Base de Dados da SCGCBIM-HRAC/USP, mas que apresentavam achados clínicos compatíveis com a síndrome OAFN, atendendo aos critérios de inclusão, foram incluídos após a reavaliação presencial por membros da equipe de pesquisa e obtenção do consentimento. Em adição, outros três indivíduos foram atendidos no ambulatório de Casos Novos da Equipe Craniofacial do HRAC/USP e foram incluídos no estudo após o consentimento.

Desta forma, a casuística do presente estudo contemplou 34 indivíduos, 22 do sexo masculino e 12 do sexo feminino, na proporção de 1,8M:1F, distribuídos na faixa etária entre 1 e 58 anos de idade. A média de idade materna e paterna na concepção foi de 27,2 ( $\pm 6,12$ ) e 32,5 ( $\pm 7,66$ ) anos, respectivamente. Consanguinidade e recorrência do quadro não foram observadas na casuística. Gêmeos discordantes para o fenótipo foram observados em um caso.

Inicialmente, a amostra foi dividida em dois grupos de acordo com a lateralidade das anomalias craniofaciais presentes: unilateral e bilateral. O grupo unilateral foi composto por cinco indivíduos ( $n=5$ ) que apresentaram anomalias congênitas em apenas um lado, enquanto o grupo bilateral foi composto por 29 indivíduos ( $n=29$ ) que apresentaram anomalias congênitas em ambos os lados.

Os indivíduos foram numerados de 1 a 34 para manter o sigilo dos participantes. Todos os indivíduos e os principais achados clínicos com suas respectivas frequências estão dispostos na Tabela 1. No item 5.1, todos os achados clínicos observados no presente estudo, incluindo os menos frequentes que não foram apresentados na Tabela 1, foram descritos e agrupados de acordo com a região acometida. No item 5.2, os casos foram descritos individualmente com inclusão de imagens fotográficas e de reconstrução tridimensional da tomografia computadorizada, sempre que possível.

Tabela 1 – Principais achados clínicos da casuística

(continua)

Caso	Sexo	Assimetria facial	Hipertelorismo ocular	Coloboma palpebral	Dermoide epibulbar	Raiz/ponte nasal larga	FLP	Fissuras raras (Tessier)	Anomalias de orelha	Apêndice pré-auricular	Osso nasal ectópico	Envolvimento craniofacial
1	M	+	+	-	-	+	Med	0; 2-12	+	+	N/A	Bilateral
2	F	+	+	Sup E	+	+	+	0; 2	+	+	-	Bilateral
3	F	+	+	Sup D/ Inf D	+	+	+	-	+	+	N/A	Bilateral
4	F	+	+	Inf D	+	+	+	0-14; 2-12; 4; 7	+	+	-	Unilateral
5	M	+	+	-	-	+	+	0; 2; 6; 7	-	+	+	Bilateral
6	M	+	+	-	+	+	+	7	+	+	-	Bilateral
7	M	+	+	-	-	+	Med	0; 2; 10	-	+	N/A	Unilateral
8	F	+	+	Sup D/ Inf bi	+	-	+/Med	0; 2; 3; 4; 5; 7	+	+	-	Bilateral
9	M	+	+	-	+	+	Med	0; 7	+	+	N/A	Bilateral
10	M	+	+	-	-	-	FP	7	+	-	-	Unilateral
11	M	+	+	-	-	+	+	1-13; 2-12	+	+	+	Bilateral
12	M	+	+	-	-	+	FL	3	+	-	N/A	Unilateral
13	F	+	+	-	+	+	Med	0; 2-12	+	+	N/A	Bilateral
14	M	+	+	-	-	+	FL	2	+	+	N/A	Bilateral
15	F	+	+	Sup D	+	+	Med	0; 8	+	+	N/A	Bilateral
16	F	+	+	Sup E	+	+	FP	2; 30	+	+	N/A	Bilateral
17	M	+	+	Sup Bi	+	+	Med	0; 10	+	+	N/A	Bilateral
18	M	+	+	-	-	+	+	1-13; 2-12; 3; 7; 10	+	+	N/A	Bilateral
19	F	+	+	Sup E	+	+	+	0; 1-13; 2-12; 3-11; 7	+	+	+	Bilateral



Tabela 1 – Principais achados clínicos da casuística

												(conclusão)
Caso	Sexo	Assimetria facial	Hipertelorismo ocular	Coloboma palpebral	Dermoide epibulbar	Raiz/ponte nasal larga	FLP	Fissuras raras (Tessier)	Anomalias de orelha	Apêndice pré-auricular	Osso nasal ectópico	Envolvimento craniofacial
20	M	+	+	Sup E	+	+	Med	0; 2; 10	+	+	-	Bilateral
21	M	+	+	-	+	+	Med	0-14; 2; 3; 7	+	+	+	Bilateral
22	M	+	+	Sup/Inf D	-	+	FP/Med	0; 1; 10	+	+	N/A	Bilateral
23	M	+	+	-	+	+	+	3; 7; 30	+	+	N/A	Bilateral
24	F	+	+	-	+	+	Med	0-14; 2-12	-	+	+	Bilateral
25	M	+	+	Sup D	-	+	Med	0; 2; 7	+	+	-	Bilateral
26	M	+	+	Sup D	+	+	FP/Med	0; 1; 2; 7	+	+	-	Bilateral
27	M	+	+	Sup E/Inf D	+	+	Med	0; 2; 7	-	+	+	Bilateral
28	F	+	+	Sup E	+	+	FP/Med	0-14; 2-12; 6; 7; 8; 10	+	-	+	Unilateral
29	M	+	+	-	+	+	+/Med	0; 2; 7	+	+	-	Bilateral
30	M	+	+	Sup Bi	+	+	+	7	+	+	N/A	Bilateral
31	M	+	+	Sup D	+	+	+	0; 2	+	+	-	Bilateral
32	F	+	+	-	+	+	FP	0; 7	+	+	-	Bilateral
33	M	+	+	Sup D	-	+	Med	0	+	+	-	Bilateral
34	F	+	+	Sup E	-	+	+	2; 7	+	+	+	Bilateral
<b>Total</b>	<b>22M:12F</b>	<b>34/34</b>	<b>34/34</b>	<b>18/34</b>	<b>22/34</b>	<b>32/34</b>	<b>34/34</b>	<b>33/34</b>	<b>30/34</b>	<b>31/34</b>	<b>8/20</b>	<b>29Bi:5Uni</b>
<b>%</b>	<b>1,8M:1F</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>52,9%</b>	<b>64,7%</b>	<b>94,1%</b>	<b>100%</b>	<b>97,0%</b>	<b>88,2%</b>	<b>91,1%</b>	<b>40,0%</b>	<b>5,8:1</b>

Legendas: +: presente; -: ausente; N/A: não avaliado; FLP: fissura labiopalatina; M: masculino; F: feminino; Sup: superior; Inf: inferior; D: direita; E: esquerda; Bi: bilateral; Uni: unilateral; Med: fissura mediana; FP: fissura de palato; FL: fissura de lábio.

## 5.1 ACHADOS CLÍNICOS

Os achados clínicos observados na casuística, incluindo os principais achados já mencionados na Tabela 1, e aqueles menos frequentes, foram considerados e agrupados nos itens a seguir de acordo com a região acometida.

### 5.1.1 Oculares

Anomalias afetando a região ocular foram observadas em 100% dos indivíduos (Tabela 2). Hipertelorismo ocular verdadeiro ( $P>97$ ) foi observado em 21 indivíduos (61,8%) e o aparente hipertelorismo ocular ( $50<P<97$ ) foi observado em 5 indivíduos (14,7%). Casos ( $n=8$ ) onde não foram realizadas medidas da distância intercantal interna e/ou externa, mas que era possível observar um aumento na distância intercantal através da avaliação presencial ou registros fotográficos também foram classificados como aparente hipertelorismo ocular, totalizando 13 indivíduos (38,2%) com aparente hipertelorismo ocular. Coloboma de pálpebra foi observado em 18 indivíduos (52,9%), sendo 13 indivíduos com coloboma de pálpebra superior, 1 com coloboma de pálpebra inferior e 4 indivíduos com coloboma de pálpebra superior e inferior. Dermoides epibulbares foram observados em 22 indivíduos (64,7%), sendo unilateral em 13 indivíduos e bilateral em 9. Anoftalmia clínica foi observada em 6 (17,6%) indivíduos, sendo unilateral em 5 indivíduos e bilateral em apenas 1. Microftalmia foi observada em 5 (14,7%) indivíduos, sendo unilateral nos 5 casos. Obstrução do canal lacrimal foi observada em 5 indivíduos (14,7%). Achados adicionais incluem coloboma de retina (Caso 4), coloboma de nervo óptico (Caso 29), nistagmo (Caso 13), catarata (Caso 19) e lipomatose periorbitária (Caso 7).

Tabela 2 – Principais achados clínicos envolvendo a região ocular

<b>Achados oculares (n=34)</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Hipertelorismo ocular	21/34	61,8
Aparente hipertelorismo ocular	13/34	38,2
Dermoide epibulbar	22/34	64,7
Coloboma de pálpebra superior	17/34	50,0
Coloboma de pálpebra inferior	5/34	14,7
Anoftalmia clínica	6/34	17,6
Microftalmia	5/34	14,7
Obstrução do canal lacrimal	5/34	14,7

### 5.1.2 Nasais

Alterações no nariz como raiz e/ou base nasal largas foram observadas em 32 indivíduos (94,1%) (Tabela 3); nariz bífido foi observado em 4 indivíduos (11,7%); ponta nasal bífida em 11 (32,3%); fissura na asa nasal (fissura Tessier 2), uni ou bilateral, em 17 (50,0%); pólipos nasais, localizados na ponta nasal ou internamente na narina, foram observados em 8 (23,5%). Fístulas medianas no filtro foram observadas em 10 indivíduos (29,4%). Achados adicionais incluem fístula mediana com pelos na ponte nasal (Caso 32) e aplasia heminasal (Caso 10), presente em 1 indivíduo, cada. Osso nasal ectópico, variando desde ossos displásicos com espinha nasal anterior proeminente até pontes ósseas completas que conectam a maxila com o osso nasal, foi observado em 8 indivíduos (40,0%) de 20 indivíduos avaliados através de exames de imagem.

Tabela 3 – Achados clínicos envolvendo a região nasal

<b>Achados nasais (n=34)</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Raiz/ponte nasal larga	34/34	100
Ponta nasal bífida	11/34	32,3
Nariz bífido	4/34	11,7
Fissura na asa nasal	17/34	50,0
Pólipo nasal	8/34	23,5
Fístula mediana no filtro	11/34	32,3
Fístula na ponte nasal	1/34	2,9
Aplasia heminasal	1/34	2,9
<b>Osso nasal ectópico</b>	<b>8/20</b>	<b>40,0</b>

### 5.1.3 Fissuras craniofaciais

Entre as principais anomalias craniofaciais observadas estão as fissuras craniofaciais, incluindo as fissuras labiopalatinas e fissuras raras da face e crânio.

Todos os indivíduos avaliados (n=34) apresentaram fissuras craniofaciais (Tabela 1). As fissuras labiopalatinas clássicas, incluindo fissura de lábio (FL), fissura de lábio e palato (FLP) e fissura de palato (FP), foram observadas em 21 indivíduos (61,7%). Os tipos de fissuras labiopalatinas clássicas observadas foram: 14 FLP, 6 FP e 2 FL (Tabela 4). As fissuras raras, classificadas de acordo com Tessier (1976), foram observadas em 33 indivíduos (97,0%) (Tabela 1 e Tabela 5), avaliadas através de exames físicos e, quando disponível, através de tomografias computadorizadas (TC) e reconstruções tridimensionais de TC. A fissura rara mais frequente foi a fissura

mediana (Tessier 0), variando desde um pequeno entalhe mediano no lábio ou alvéolo até casos com uma verdadeira fissura mediana, presente em 24 indivíduos (70,5%). A fissura mediana estendeu-se para a região craniana (Tessier 14), resultando em um crânio bífido, em 4 indivíduos. Outras fissuras raras frequentemente observadas, no tecido mole e/ou osso, incluem a fissura paramediana (Tessier 2) em 22 indivíduos (64,7%) e a fissura lateral (Tessier 7) em 18 (52,9%). Além dessas, as fissuras de Tessier número 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12 e 13 foram observadas. A fissura mandibular (Tessier 30) foi observada em 2 indivíduos (Caso 16 e 23). Diferentes combinações de duas ou mais fissuras raras foram observadas no mesmo indivíduo (Tabela 1 e item 5.2).

Tabela 4 – Tipos e lateralidade das fissuras labiopalatinas na casuística

(continua)

<b>Caso</b>	<b>FL</b>	<b>FP</b>	<b>FLP</b>
1	-	-	-
2	-	-	Bilateral
3	-	-	Bilateral
4	-	-	Unilateral D
5	-	-	Unilateral D
6	-	-	Unilateral E
7	-	-	-
8	-	-	Unilateral D
9	-	-	-
10	-	+	-
11	-	-	Bilateral
12	Unilateral E	-	-
13	-	-	-
14	Unilateral D	-	-
15	-	-	-
16	-	+	-
17	-	-	-
18	-	-	Bilateral
19	-	-	Unilateral E
20	-	-	-
21	-	-	-
22	-	+	-
23	-	-	Unilateral D
24	-	-	-
25	-	-	-
26	-	+	-
27	-	-	-
28	-	+	-
29	Unilateral D	-	-
30	-	-	Bilateral

Tabela 4 – Tipos e lateralidade das fissuras labiopalatinas na casuística

(conclusão)

<b>Caso</b>	<b>FL</b>	<b>FP</b>	<b>FLP</b>
<b>31</b>	-	-	Bilateral
<b>32</b>	-	+	-
<b>33</b>	-	-	-
<b>34</b>	Unilateral D	-	Bilateral

Legendas: FL: fissura de lábio; FP: fissura de palato; FLP: fissura de lábio e palato; D: direita; E: esquerda

Tabela 5 – Fissuras raras e respectivas frequências na casuística

<b>Fissuras raras</b>	<b>f</b>
Tessier n. 0	24
Tessier n. 1	5
Tessier n. 2	22
Tessier n. 3	6
Tessier n. 4	2
Tessier n. 5	1
Tessier n. 6	2
Tessier n. 7	18
Tessier n. 8	2
Tessier n. 9	0
Tessier n. 10	6
Tessier n. 11	1
Tessier n. 12	7
Tessier n. 13	3
Tessier n. 14	4
Tessier n. 30	2
<b>Total:</b>	<b>105</b>

#### 5.1.4 Mandibulares

Assimetria facial, resultante de alterações estruturais da mandíbula, estava presente em todos os indivíduos (n=34). As alterações observadas em exames de imagem incluem agenesia/hipoplasia de ramo mandibular, agenesia/hipoplasia de côndilo, e agenesia/hipoplasia de processo coronoide. Os exames de imagem dos Casos 16 e 23, os quais apresentaram a fissura Tessier 30, não estavam disponíveis para análise. No entanto, os laudos das tomografias apresentados pelas famílias faziam menção à fissura mandibular, em ambos os casos.

#### 5.1.5 Auriculares

Anomalias auriculares foram observadas em todos os indivíduos (n=34). Todas as anomalias auriculares, incluindo orelhas displásicas, posteriorizadas, com baixa

implantação, microtia, apêndices e ectopia do tragus, e perda auditiva, com suas respectivas frequências, estão na Tabela 6. Microtia, classificada de acordo com Hunter *et al.* (2009), foi observada em 18 indivíduos (52,9%). Apêndices pré-auriculares foram observados em 27 indivíduos (79,4%), sendo unilaterais em 14 indivíduos e bilaterais em 13. Ectopia de tragus, uma anomalia muitas vezes erroneamente descrita como um apêndice pré-auricular, foi observada em 9 indivíduos (26,7%). O tipo de microtia, a presença de apêndice pré-auricular ou ectopia de tragus, bem como a lateralidade em cada indivíduo, foram detalhados na Tabela 7. Atresia ou agenesia do conduto auditivo externo (CAE) foi observado em 17 indivíduos (50,0%). Perda auditiva estava presente em 12 indivíduos (35,3%), – total de 17 orelhas com perda auditiva – sendo classificada como condutiva em 6 casos, sensorineural em 2, mista em 6 e, em 2 casos não foi especificado o tipo da perda auditiva. Um caso apresentou perda devido à membrana timpânica perfurada bilateralmente.

Tabela 6 – Principais anomalias de orelha na casuística

<b>Anomalias de orelha</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Orelhas displásicas e/ou Microtia	30	88,2%
Apêndices pré-auriculares	27	79,4%
Ectopia de tragus	9	26,7%
Atresia/agenesia do CAE	17	50,0%
Perda auditiva	12	35,3%

Legenda: CAE: conduto auditivo externo.

Tabela 7 – Tipos e lateralidade de microtia e apêndices na casuística

(continua)

<b>Caso</b>	<b>Orelha Direita</b>	<b>Orelha Esquerda</b>
1	Apêndice	Apêndice
2	Tipo II + Apêndice	Tipo II + Ectopia tragus
3	Tipo I + Apêndice	Tipo I + Apêndice
4	Tipo II + Apêndice	-
5	Apêndice	Apêndice
6	Apêndice	Tipo III
7	Apêndice	-
8	Apêndice	Apêndice
9	Ectopia tragus	Apêndice + Ectopia tragus
10	Tipo III	-
11	Apêndice	Tipo I + Apêndice
12	-	Tipo III
13	Ectopia tragus	Apêndice
14	Tipo III + Apêndice	Apêndice
15	Ectopia tragus	Apêndice + Ectopia tragus
16	Tipo III	Tipo II + Apêndice
17	Apêndice + Ectopia tragus	Apêndice
18	Tipo III	Apêndice

Tabela 7 – Tipos e lateralidade de microtia e apêndices na casuística

Caso	(conclusão)	
	Orelha Direita	Orelha Esquerda
19	-	Apêndice
20	Ectopia tragus	Ectopia tragus
21	Apêndice	Tipo II + Apêndice
22	Tipo I + Apêndice	Tipo I + Ectopia tragus + Apêndice
23	Tipo II + Apêndice + Ectopia tragus	Apêndice + Ectopia tragus
24	Apêndice	-
25	Apêndice	Tipo III
26	Tipo III + Apêndice	-
27	Apêndice	Apêndice
28	-	Tipo IV
29	Tipo III	Ectopia tragus
30	Apêndice	Apêndice + Ectopia tragus
31	Tipo III + Apêndice	Apêndice + Ectopia tragus
32	Tipo III	Tipo II + Apêndice
33	Tipo III	Apêndice
34	Tipo II + Apêndice + Ectopia tragus	Tipo II + Apêndice + Ectopia tragus

### 5.1.6 Intracranianos e neurológicos

Na amostra total (n=34), 27 indivíduos foram avaliados através de tomografia computadorizada de crânio e encéfalo e/ou ressonância magnética cranioencefálica. Dos indivíduos avaliados, 18 (66,7%) apresentaram anomalias intracranianas (Tabela 8). Lipoma de corpo caloso foi observado em 8 indivíduos (29,6%) (Casos 1, 5, 13, 18, 19, 21, 26 e 27); encefalocele foi observada em 5 indivíduos (18,5%) (Casos 4, 14, 19, 24 e 28); calcificação da foice cerebral foi observada em 4 indivíduos (14,8%) (Casos 1, 5, 13 e 26); hipoplasia de corpo caloso foi observada em 3 indivíduos (Casos 6, 19 e 25); agenesia de corpo caloso foi observada em 1 indivíduo (Caso 10). Achados adicionais incluem: lipoma frontal (Caso 7), hipertensão intracraniana (Casos 8 e 19), hemiatrofia cerebral (Caso 14), dilatação dos ventrículos (Casos 6, 14 e 32), hemorragia intraventricular (caso 32) e colpocefalia, paquigiria e lesão paracística (Caso 10).

O desenvolvimento neuropsicomotor foi avaliado em 29 indivíduos. Cinco indivíduos (17,2%) apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Comportamento hiperativo foi observado em 5 indivíduos (17,8%) (Casos 1, 5, 21, 27 e 33), sendo que um deles foi diagnosticado com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) (Caso 21).

Tabela 8 – Achados intracranianos avaliados através de exames de imagem

<b>Achados intracranianos</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Lipoma de corpo caloso	8/27	29,6
Hipoplasia de corpo caloso	3/27	11,1
Agenesia de corpo caloso	1/27	3,7
Encefalocele	4/27	14,8
Calcificação da foice cerebral	4/27	14,8
Hipertensão intracraniana	2/27	7,4
Paquigiria	1/27	3,7
Colpocefalia	1/27	3,7
Dilatação dos ventrículos laterais	3/27	11,1

### 5.1.7 Extracranianos

Achados clínicos extracranianos avaliados através de exames físicos em consultas genético-clínicas para verificar a presença de anomalias de membros. Dos 34 indivíduos avaliados, nenhum apresentou alterações de membros superiores e/ou inferiores. Através de radiografias, a coluna vertebral de 18 indivíduos foi avaliada, dentre os quais 11 indivíduos (61,1%) apresentaram alterações incluindo escoliose (n=8), falhas de fusão vertebral (n=4), fusão de vértebras (n=4), hemivértebra (n=1), fusão de arcos costais (n=1) e um caso apresentou defeitos morfológicos nas vértebras não especificados (n=1). As frequências das anomalias, bem como o detalhamento em cada indivíduo, foram dispostos nas Tabela 9 e 10. Através de ecocardiogramas, a presença de cardiopatia congênita foi avaliada em 10 indivíduos, dentre os quais 6 (60%) apresentaram alterações. Achados extracranianos adicionais observados através de outros exames de imagem incluem agenesia de pulmão esquerdo (Caso 3), criptorquidismo unilateral (Caso 14) e cisto ovariano (Caso 16).

Tabela 9 – Frequência das anomalias de coluna avaliadas em 18 indivíduos da casuística

<b>Anomalias de coluna</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Escoliose	8/18	44,4%
Falha de fusão vertebral	4/18	22,2%
Fusão de vértebras	4/18	22,2%
Hemivértebra	1/18	5,56%
Fusão de arcos costais	1/18	5,56%
Defeito não especificado	1/18	5,56%



Tabela 10 – Anomalias de coluna observadas nos 11 indivíduos afetados da casuística

<b>Caso</b>	<b>Anomalias de coluna</b>
<b>2</b>	Escoliose; fusão entre C1-C2
<b>3</b>	Escoliose; fusão entre T4-T8; fusão dos arcos costais T5-T8
<b>6</b>	Escoliose
<b>8</b>	Escoliose
<b>18</b>	Falhas de fusão em C2-C7 e T1-T5
<b>20</b>	Fusão C2-C3
<b>21</b>	Fusão C3-C4
<b>23</b>	Falhas de fusão em C2-T6
<b>26</b>	Escoliose; falhas de fusão em C2-T1
<b>27</b>	Escoliose; hemivértebra em T2
<b>30</b>	Escoliose; defeito não especificado em T2-T4
<b>33</b>	Escoliose; falhas de fusão na coluna cervical, T1-T2 e S1

## 5.2 CASOS CLÍNICOS

**Caso 1:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 1982, de parto normal a termo, com choro imediato e cianótico, com peso de 3.600 g ( $50 < P < 75$ ). Indivíduo publicado: “Paciente 21” em Guion-Almeida et al. (1996) e “Paciente 1” em Guion-Almeida e Richieri-Costa (2010).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G3P3A0. As idades materna e paterna na concepção eram 23 e 28 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências e não houve exposição a agentes teratogênicos. Levantamento da história familiar mostrou um irmão, segundo filho do casal, com pé torto congênito e uma prima materna em 2º grau com anomalia de membros inferiores (não especificadas).

**Antecedentes pessoais e evolução:** atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM). Controle cervical aos 5 meses, sentou-se sem apoio aos 11 meses, andou aos 18 meses e iniciou a fala aos 3 anos e 8 meses de idade.

**Avaliação clínica aos 6 anos:** peso 20,5 kg ( $P=75$ ), altura 1,21 m ( $P=90$ ), perímetro cefálico (PC) 50 cm ( $25 < P < 50$ ), distância intercantal interna (DICI) 4,0 cm ( $P > 97$ ) e distância intercantal externa (DICE) 8,7 cm ( $P > 97$ ). Implantação anômala de cabelos em “V” na região frontal (*widow’s peak*), hipertelorismo ocular, sobrancelhas espessas e com implantação anômala, fendas palpebrais pequenas e oblíquas para baixo, puncta lacrimal hipoplásica, raiz e ponte nasal altas e largas, base nasal larga, fissura na asa nasal à esquerda (Tessier 2), asa nasal hipoplásica à direita, fístula mediana no filtro logo abaixo da columela, lábio superior fino, entalhe mediano no lábio superior (Tessier 0), palato alto e arqueado, orelhas posteriorizadas e com baixa implantação, hélices simplificados, tragus hipoplásico, apêndices pré-auriculares bilateral e assimetria facial, mais acentuada à direita.

**Reavaliação aos 25 anos:** peso 61 kg ( $25 < P < 50$ ), altura 1,83 m ( $75 < P < 90$ ), PC 59 cm ( $P > 98$ ), DICI 4,0 cm ( $P > 97$ ) e DICE 8,5 cm ( $25 < P < 50$ ). Os achados clínicos descritos previamente continuam presentes, porém com face alongada e queixo largo e proeminente, resultando em face de aspecto triangular. O indivíduo apresenta leve atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e comportamento hiperativo.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY,16qh+
- Tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, calcificação na linha média inter-hemisférica anterior e imagem compatível com lipoma de corpo caloso.
- Ressonância magnética (RM) de encéfalo: presença de lipoma de corpo caloso.
- Avaliação audiológica: perda auditiva mista moderada à direita e perda auditiva sensorineural leve à esquerda.

**Caso 2** (Fig 1. A-F): Indivíduo do sexo feminino, nascida em 1987, de parto cesáreo a termo e em boas condições perinatais. Seu peso ao nascimento era de 2.300 g ( $P<3$ ). Após o nascimento, ficou 1 mês internada no hospital para ganhar peso.

**Dados gestacionais e história familiar:** quinta filha de casal não consanguíneo, pai normal e mãe G7P6A1 normal. As idades materna e paterna eram 31 e 32 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências e não houve exposição a agentes teratogênicos. Levantamento da história familiar mostrou uma irmã mais nova com FLP.

**Antecedentes pessoais e evolução:** bom desenvolvimento neuropsicomotor. Realizou queiloplastia, palatoplastia e retirada de apêndices

**Avaliação clínica realizada aos 2 anos e 9 meses:** peso 13 kg ( $25<P<50$ ), altura 91 cm ( $50<P<75$ ), PC 49 cm ( $P=50$ ), DICI 3,5 cm ( $P>97$ ) e DICE 8,5 cm ( $P>97$ ). Frontal proeminente, hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior esquerda, dermoide epibulbar bilateral, ponte nasal alta, base nasal larga, entalhe mediano na ponta nasal, hipoplasia de face média, FLP bilateral, hipoplasia mandibular, micrognatia, microtia tipo II bilateral, ectopia de tragus à esquerda, agenesia do conduto auditivo externo (CAE) direito, atresia do CAE esquerdo, apêndice pré-auricular à direita, assimetria facial e pescoço longo.

**Reavaliação aos 28 anos:** mostrou as seguintes medidas: peso 43 kg ( $P<3$ ), altura 1,69 m ( $75<P<90$ ), PC 54 cm ( $P<50$ ) e DICI 4,4 cm ( $P>97$ ). Além dos achados previamente descritos, foi observada implantação anômala de cabelo na região frontal (*widow's peak*).

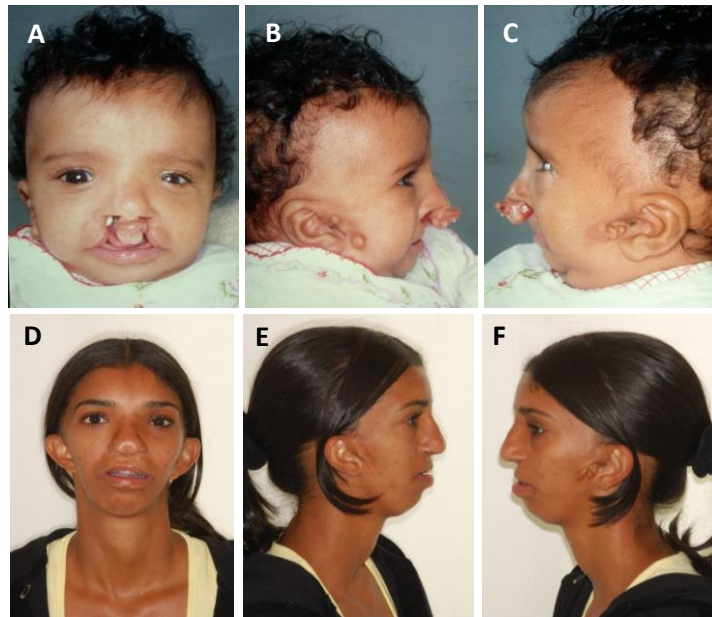
**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XX.
- Avaliação audiológica: perda auditiva condutiva moderada à severa à direita e perda auditiva condutiva moderada à esquerda.
- Politomografia de orelha: ausência do pavilhão auricular direito, CAE direito curto e malformado, cadeia ossicular direita não visualizada, antro e mastoide com dimensões reduzidas à direita, CAE esquerdo estreito e orelha interna esquerda normal.
- TC de ossos temporais: agenesia de conduto auditivo externo à direita; hipoplasia do ouvido médio e malformação da cadeia ossicular à direita;

hipoplasia de côndilo e cavidade glenoide bilateral; desvio do septo nasal para a esquerda.

- Avaliação odontológica: agenesia dos incisivos centrais e laterais superiores.
- Raios X de mãos: sem alteraoes.
- Raios X de coluna: fusão das vertebbras C1 e C2 e escoliose com desvio para a esquerda.

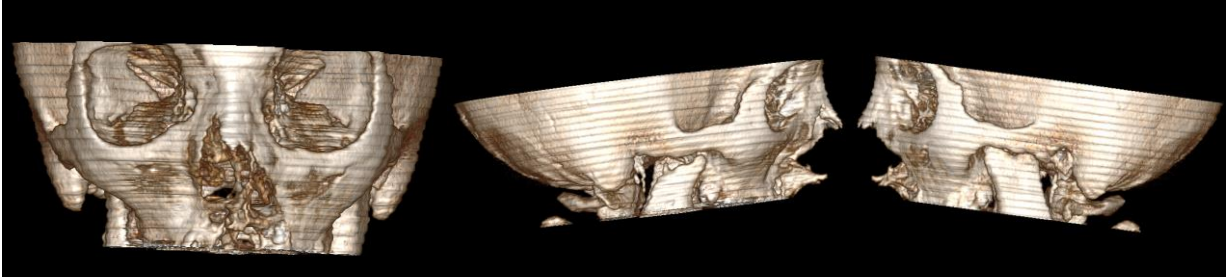
**Figura 1** - Aspectos clínicos do Caso 2 (A-C: 2 anos e 9 meses de idade; D-F: 28 anos de idade)



**Figura 2** - Radiografia panorâmica do Caso 2. Note falha mediana da maxila e hipoplasia do ramo mandibular  direita.



**Figura 3** - Reconstrução 3D de TC de ossos temporais do Caso 2. Note fissura mediana da maxila (Tessier 0); fissura paramediana (Tessier 2) do osso nasal à direita; hipoplasia mandibular com resquício do côndilo e hipoplasia do processo coronoide à direita; côndilo, processo coronoide e incisura mandibular hipoplásicos à esquerda.



**Caso 3:** Indivíduo do sexo feminino, nascido em 1990, de parto normal a termo e em boas condições perinatais. Seu peso ao nascimento era de 2.100 g ( $P<3$ ).

**Dados gestacionais e história familiar:** quarta filha de um casal normal e não consanguíneo, mãe G5P4A1. A mãe teve rubéola no 6º mês da gestação, edema no 7º mês e hemorragia ao final da gestação. Levantamento da história familiar não mostrou nenhum parente com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** pneumonia de repetição levando a várias internações e bronquites. Menarca ocorreu aos 16 anos de idade. Bom desenvolvimento neuropsicomotor.

**Avaliação clínica com 1 ano e 7 meses:** peso 8,600 g ( $P<3$ ), altura 77 cm, ( $3<P<10$ ) PC 46,5 cm ( $P<50$ ), DICI 3,4 cm ( $P>97$ ) e DICE 8,0 cm ( $75<P<97$ ). Hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior e inferior à direita, ponta nasal larga e discretamente bífida, FLP bilateral, micrognatia, microtia tipo I bilateral, apêndices pré-auriculares bilateral, apêndice oro-auricular à esquerda, pescoço curto e assimetria torácica com desvio para direita.

**Reavaliação aos 20 anos:** peso 33 kg ( $P<3$ ), altura 1,39 cm ( $P<3$ ), PC 54 cm ( $P<50$ ) e DICI 3,7 cm ( $P>97$ ). Além dos achados descritos previamente, observou-se baixa estatura, implantação anômala de cabelo na região frontal (*widow's peak*), dermoide epibulbar à direita, raiz e ponte nasal larga, fístula mediana na ponta nasal, hipoplasia malar, hipoplasia mandibular e assimetria facial.

#### **Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XX
- Avaliação audiológica: perda auditiva devido à membrana timpânica perfurada bilateralmente.
- Raios X de tórax: malformação de arcos costais à esquerda, agenesia do pulmão esquerdo, pulmão direito de transparência aumentada fazendo herniação através do mediastino anterior, mediastino desviado para a esquerda.
- Raios X de coluna: escoliose; fusão vertebral em T4-T8; fusão dos arcos costais esquerdos em T5-T8.
- Raios X de mãos e pés: sem alterações.

**Caso 4:** Indivíduo do sexo feminino, nascido em 1988, de parto normal com uso de fórceps e em boas condições perinatais. Ao nascimento, suas medidas eram peso 2.700 g ( $3 < P < 10$ ), estatura 46 cm ( $P = 3$ ) e PC 35 cm ( $P = 50$ ). Indivíduo publicado: “Paciente 5” em Guion-Almeida et al. (1996).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe G2P2A0. As idades materna e paterna eram 31 e 36 anos, respectivamente. Mãe refere edema no 8º mês gestacional. História familiar não mostrou nenhum parente com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** cirurgia para correção de encefalocele. Desenvolvimento neuropsicomotor normal. Indivíduo foi a óbito em 2002.

**Avaliação clínica aos 2 anos:** peso 10,2 kg ( $3 < P < 10$ ), altura 82 cm ( $10 < P < 25$ ), PC 48 cm ( $P = 50$ ), DICI 5,2 cm ( $P > 97$ ) e DICE 8,5 cm ( $P > 97$ ). Frontal proeminente, implantação anômala de cabelos na região frontal em “V” estendendo-se até a região da raiz nasal direita, hipertelorismo ocular, telecanto, coloboma de pálpebra inferior direita, entalhe interno na pálpebra superior direita, sinéquia no canto interno do olho direito, aparente microftalmia clínica à direita, coloboma de retina à direita, raiz nasal larga, septo nasal ausente, nariz bífido, fissura complexa envolvendo linha média (Tessier 0-14) e asa nasal direita que se estende para a região craniana (Tessier 2-12), fissura oro-ocular à direita (Tessier 4), FLP unilateral à direita, macrostomia à direita (Tessier 7), hipoplasia mandibular à direita, micrognatia, microtia tipo II à direita com CAE exposto, estreito e permeável, apêndices pré-auriculares à direita, fístula pré-auricular à direita e assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XX
- Avaliação cardiológica: sem alterações.
- Ultrassonografia renal: sem alterações.
- Raios X de crânio: extenso defeito de fechamento de linha média com comprometimento da hemiface direita, falha óssea frontal estendendo-se da região supraorbitária até a sutura coronal, defeito de fechamento da parede lateral da órbita direita, distância interorbitária aumentada, estrutura óssea esfenoidal aparentemente septada na linha média em sua porção anterior; coluna cervical normal.



- 
- TC de face e crânio: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, falha óssea frontal anterior e mediana, desarranjo das estruturas ósseas com grave comprometimento da linha média e da região lateral e orbitária da hemiface direita, herniação de parênquima cerebral (encefalocele) através da região mediana do assoalho da fossa anterior em direção ao palato.
  - RM de crânio e face: malformação craniofacial caracterizada por displasia frontonasal, face tipo D segundo a classificação de Sedano (1970), incluindo: hipertelorismo, marcante à direita; crânio bífido oculto frontal; sulco facial mediano profundo, com clivagem óssea mediana verdadeira do nariz e septo nasal dividido; base nasal larga e chanfradura em asa nasal. Fissura no lábio superior, fissura mediana na pré-maxila e no palato; telecanto primário à direita; deformidade marcante ao nível da região eseno-etmoidal à direita; sem sinais evidentes de displasia de nervos ópticos; globos oculares com dimensões preservadas; corpo caloso normal, sem presença de lipoma; assimetria dos hemisférios cerebrais e do sistema ventricular supra-tentorial, havendo discreto desvio das estruturas da linha média para a esquerda.

**Caso 5:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 1990, de parto normal com uso de fórceps, a termo e em boas condições perinatais. Seu peso ao nascimento era de 2.600 g ( $3 < P < 10$ ) e estatura 47 cm ( $P = 3$ ). Indivíduo publicado: “Paciente 2” em Guion-Almeida e Richieri-Costa (2010).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G1P1A0. As idades materna e paterna eram 30 e 35 anos, respectivamente. Durante a gestação ocorreu uma ameaça de aborto e exposição a antibióticos do 3º ao 6º mês. Levantamento da história familiar mostrou tio materno com fissura.

**Antecedentes pessoais e evolução:** Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 2 anos:** peso 11 kg ( $P = 10$ ), altura de 83,5 cm ( $10 < P < 25$ ), PC de 47 cm ( $P < 50$ ), DICI de 4,9 cm ( $P > 97$ ) e DICE de 9,7 cm ( $P > 97$ ). Implantação anômala de cabelos em “V” na região frontal (*widow’s peak*), fronte ampla, sobrelhas anômalas, hipertelorismo ocular, telecanto, puncta lacrimal hipoplásica, fendas palpebrais oblíquas para baixo, raiz e ponte nasal altas e largas, base nasal larga, fissura de asa nasal bilateral (Tessier 2), fístula mediana no filtro, FLP unilateral direita, lábio superior fino, apêndices pré-auriculares bilateral e assimetria facial.

**Reavaliação aos 16 anos:** peso 57 kg ( $25 < P < 50$ ), altura 1,79 m ( $75 < P < 90$ ), PC 53 cm ( $P = 50$ ) e DICI 4,8 cm ( $P > 97$ ). Além dos achados previamente descritos, a face tornou-se mais assimétrica, fina e alongada, e com o queixo proeminente. Apresenta inteligência normal e comportamento hiperativo.

#### **Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY.
- Avaliação oftalmológica e audiológica: sem alterações.
- Tomografia de crânio: acentuada deformidade de face com redução do diâmetro látero-lateral da mandíbula, hipoplasia do ramo e côndilo mandibular à direita, apinhamento dentário, deformidade da fossa nasal com acentuado desvio do septo para a direita, presença de formações ósseas projetando-se da tábua óssea interna para a cavidade craniana na região frontal e occipital esquerda.
- TC de face e crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, redução do diâmetro látero-lateral da mandíbula com hipoplasia do

ramo e côndilo à direita, desvio do septo nasal para a direita, calcificação da região occipito-parietal esquerda, 4º ventrículo alargado, espessa calcificação da foice cerebral anteriormente, lipoma de corpo caloso; encéfalo sem alterações.

- Reconstrução 3D de TC de face: osso nasal displásico e proeminente, desvio de septo acentuado à direita, falha óssea bilateral na abertura piriforme (Tessier 2), espinha nasal anterior da maxila proeminente, fissura mediana da maxila (Tessier 0), fissura labiopalatina unilateral direita, fissura no arco zigomático bilateral (Tessier 7), falha óssea no osso zigomático à direita (Tessier 6), hipoplasia de ramo mandibular à direita, hipoplasia do côndilo à direita.

**Caso 6** (Fig. 4 A-F): Indivíduo do sexo masculino, nascido em 1991, de parto normal a termo e em boas condições perinatais.

**Dados gestacionais e história familiar:** quarto filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G4P4A0. A gestação transcorreu sem intercorrências. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

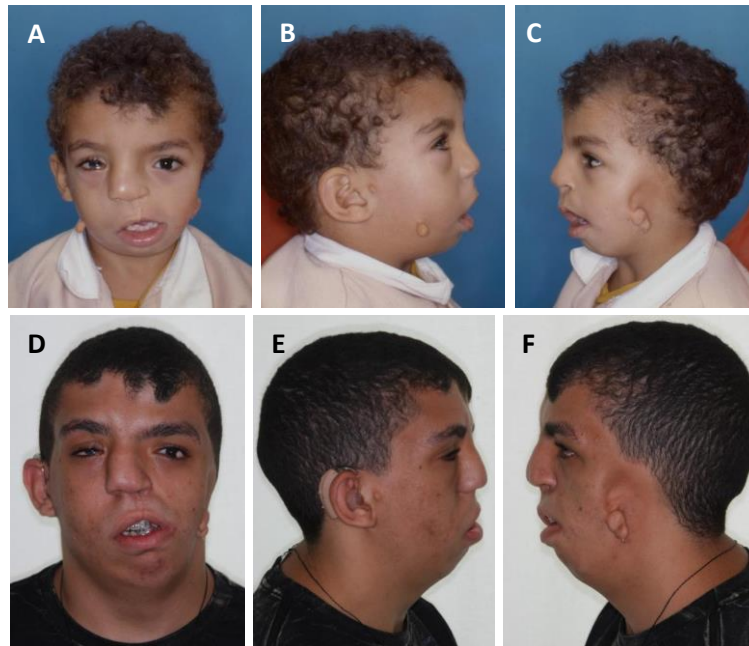
**Antecedentes pessoais e evolução:** desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 27 anos:** Implantação anômala de cabelo em “V” na região frontal, aparente hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar bilateral, raiz e ponte nasal larga, base nasal larga, FLP unilateral esquerda, hipoplasia mandibular (acentuada à esquerda), microtia tipo III com agenesia do CAE à esquerda, apêndice pré-auricular à direita, apêndice oro-auricular à direita e assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY
- Raios X de mãos e antebraço: sem alterações
- Avaliação audiológica: perda auditiva condutiva moderada à direita.
- RM de crânio: dilatação dos ventrículos laterais; hipoplasia do esplênio do corpo caloso; fossa posterior de dimensões reduzidas sem herniação das tonsilas cerebelares.
- Raio X de coluna total: desvio escoliótico lombar para a esquerda; textura óssea normal; estruturas ósseas íntegras; espaços discais preservados.
- Raio X de coluna cervical: textura óssea normal; estruturas ósseas íntegras; alinhamento anatômico conservado; redução do espaço discal em C3-C4, com osteófitos marginais anteriores

**Figura 4** - Aspectos clínicos do Caso 6 (A-C: 4 anos de idade; D-F: 18 anos de idade).



**Figura 5** - Reconstrução 3D de TC de crânio do Caso 6. Note assimetria de órbitas, entalhe na margem inferior infraorbitária do osso zigomático bilateral, duplicação da cavidade nasal, falha óssea paramediana esquerda na região frontal da maxila estendendo-se até a espinha nasal anterior, fissura no arco zigomático (Tessier 7) à esquerda; hipoplasia do ramo mandibular à esquerda, agenesia de côndilo, processo coronoide e incisura mandibular à esquerda.



**Caso 7:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 1963, de parto normal a termo. Indivíduo publicado em Guion-Almeida e Lopes (1997).

**Dados gestacionais e história familiar:** sétimo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G12P12A0. Mãe relatou diabetes e hipertensão durante a gestação. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes. O indivíduo tem dois filhos normais (um do sexo masculino e um do sexo feminino) e teve um terceiro filho (sexo feminino) que, sem anomalias aparentes, foi à óbito com 19 horas de vida devido dificuldades respiratórias.

**Antecedentes pessoais e evolução:** cirurgia para retirada de lipoma frontal. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 30 anos:** peso 97 kg (P>97), altura 1,69 m (P=25), PC 60 cm (P>98) e DIC1 4,0 cm (P>97). Macrocrania, cicatriz cirúrgica envolvendo a região frontal e supraorbitária à direita, hipertelorismo ocular, sobrelanceira anômala à direita, anoftalmia à direita, pálpebra inferior direita hipoplásica, nariz assimétrico, ponte nasal larga, base nasal larga, fissura de asa nasal à direita (Tessier 2), entalhe mediano na ponta nasal, columela bífida, entalhe mediano no lábio superior (Tessier 0), palato alto, macrostomia à direita (Tessier 7), apêndices pré-auriculares à direita e assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY
- Raios X de coluna cervical: sem alterações
- Tomografia de seios da face: opacificação total do seio maxilar direito com alargamento e obliteração da unidade órbito-meatoria à direita, desvio de septo nasal à direita, exoftalmia à direita com aumento de partes moles periorbitárias às custas de tecido gorduroso (lipomatose periorbitária à direita).
- TC de face e crânio-encefálica: lipoma de foice cerebral, lipomatose periorbitária à direita, sistema ventricular normal.
- Sequenciamento do gene *SHH*: sem alterações.

**Caso 8** (Fig. 6 A-F): Indivíduo do sexo feminino, nascida em 1994, de parto cesáreo a termo, sem choro imediato. Ao nascimento, apresentou peso de 3.240 g (P=50) e estatura 48 cm (10<P<25).

**Dados gestacionais e história familiar:** quarta filha de casal normal e não consanguíneo, mãe G4P4A0. As idades materna e paterna na concepção eram 39 e 48 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências. Levantamento da história familiar não mostrou nenhum parente com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** apresentou atraso no desenvolvimento neuromotor, andou sem apoio com 1 ano e 9 meses. Menarca ocorreu aos 14 anos. Realizou duas cirurgias oftalmológicas.

**Avaliação clínica aos 3 meses:** peso 4.350 g (P=10), estatura 57 cm (P=25) e PC 40 cm (P=50). Aparente hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar bilateral, coloboma de pálpebra superior à direita, coloboma de pálpebra inferior bilateral, entalhe paramediano na ponta nasal à direita, fissura oro-ocular à direita (Tessier 4), FLP unilateral direita, entalhe mediano no lábio superior (Tessier 0), macrostomia bilateral (Tessier 7), micrognatia, apêndices na região oro-auricular bilateral, hipoplasia mandibular e assimetria facial.

**Reavaliação aos 12 anos e 10 meses:** peso 35 kg (P=25), altura 1,54 m (P=75), PC 55 cm (P>50), DICI 3,3 cm (75<P<97), DICE 9,3 cm (75<P<97). Além dos achados descritos previamente, sinofre, hipoplasia de face média, hipoplasia do côndilo mandibular bilateral (mais acentuada à direita), hipoplasia da cavidade glenoide bilateral, atresia do CAE bilateral, perda auditiva, baixa acuidade visual e severa mordida aberta anterior.

**Exames complementares:**

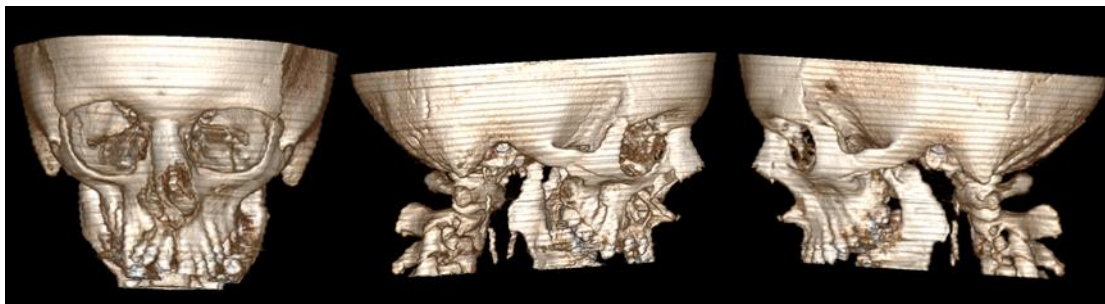
- Cariótipo: 46,XX
- Avaliação audiológica: perda auditiva mista severa a profunda à direita, perda auditiva condutiva leve à esquerda.
- Raios X de crânio: sinal de prata batida, sugerindo hipertensão intracraniana; fissura mediana da maxila (Tessier 0).
- Raios X de coluna cervical: lordose cervical

- Raios X de coluna dorso-lombar: escoliose de convexidade à direita
- Raios X de mãos: sem alterações.
- TC dos ossos temporais: menor aeração da mastoide esquerda, hipoplasia do conduto auditivo interno direito, hipoplasia de côndilo e cavidade glenoide bilateral.
- RM de encéfalo: sem alterações.

**Figura 6** - Aspectos clínicos do Caso 8 (A-C: 3 meses de idade; D-F: 6 anos de idade).



**Figura 7** - Reconstrução 3D de TC de ossos temporais do Caso 8. Note fissura mediana na maxila (Tessier 0), fissura Tessier 2 à direita, fissura Tessier 3 à direita, fissura Tessier 5 à direita, hipoplasia de côndilo à esquerda, ramo mandibular malformado e hipoplásico à direita com vestígio de processo coronoide e agenesia de côndilo (influência da fissura Tessier 7).





**Caso 9:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 1987, de parto normal a termo e em boas condições.

**Dados gestacionais e história familiar:** quarto filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G4P4A0. As idades materna e paterna na concepção eram 38 e 40 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências. Levantamento da história familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 12 anos:** peso 37 kg (P=50), altura 1,45 m (25<P<50), PC 54 cm (P>50), DICI 3,6 cm (P>97) e DICE 9,1 cm (P=97). Frontal amplo, hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar à esquerda, raiz nasal larga, ponta nasal bífida, entalhe mediano na columela, filtro longo, fístula mediana no filtro, fissura de lábio mediana (Tessier 0), macrostomia bilateral (Tessier 7), fístula próxima à rima bucal à esquerda, apêndice oro-auricular à esquerda, hipoplasia mandibular direita, orelhas proeminentes, anti-hélices simplificados, apêndice pré-auricular à esquerda, ectopia de tragus bilateral e assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY,9ph
- Raios X coluna cervical: sem alterações.
- TC de crânio e encéfalo: sem alterações.
- TC de órbitas: sem alterações.

**Caso 10:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 1998, de parto normal e em boas condições perinatais. Ao nascimento, suas medidas eram peso 3.490 g (P=50) e estatura 49 cm (10<P<25). Indivíduo publicado: “Paciente 4” em Guion-Almeida et al. (2004).

**Dados gestacionais e história familiar:** terceiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G3P3A0. As idades materna e paterna eram 26 e 34 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** ADNPM: controle cervical aos 6 meses, sentou aos 8 meses e andou sem apoio aos 2 anos e 8 meses. Iniciou a fala ao 1 ano e 6 meses.

**Avaliação clínica aos 3 anos e 8 meses:** peso 15,5 kg (25<P<50), altura 97 cm (25<P<50), PC 49 cm (P<50), DIC1 7,4 cm (P>97) e DICE 12,2 cm (P>97). Braquicefalia, implantação anômala de cabelo na região frontal à direita, hipertelorismo ocular, blefarofimose à direita, anoftalmia à direita, raiz nasal larga, hemiarrinia, fissura de palato, macrostomia (fissura Tessier 7 à direita), microtia tipo III com agenesia CAE à direita, hipoplasia mandibular, assimetria facial. Hemiface esquerda preservada.

**Reavaliação aos 13 anos:** peso 75 kg (P>97), altura 1,71 m (P>97) e PC 55 cm (P>50). Apresenta boa evolução, frequenta a escola, está alfabetizado e toca instrumentos musicais.

#### **Exames complementares:**

- Cariótipo: 45, XY, t(13;14)(q10;q10).
- Cariótipo dos pais: Pai: 45, XY, der(13;14)(q10;q10); Mãe: 46, XX.
- Array CGH e sequenciamento dos genes *SOX2*, *OTX2*, *PAX6-paired domain*, *SIX3*, *SHH* e *BMP4*: sem alterações.
- Avaliação oftalmológica: microftalmia com cisto colobomatoso à direita, olho esquerdo normal.
- TC de crânio e face: deformidade craniofacial com agenesia do CAE e orelha média à direita, agenesia do ramo superior e côndilo mandibular direito, agenesia cavidade nasal direita, agenesia arco zigomático à direita, órbita

direita anômala, situada lateralmente e inferior à porção habitual, associada à agenesia das asas direitas do esfenoide, nervo óptico direito hipoplásico e horizontalizado. Agenesia de corpo caloso, com terceiro ventrículo se continuando superiormente com a fissura inter-hemisférica, ventrículos laterais, paralelos com colpocefalia esquerda e presença de cisto para-sagital direito, junto à foice, adjacente ao corno occipital do ventrículo lateral direito que está colabado. Tronco cerebral e cerebelo sem alterações.

- TC das órbitas: globo ocular esquerdo de dimensões normais, paredes finas e regulares. Nervo óptico e músculos retroorbitários com coeficientes de atenuação normais à esquerda. Face assimétrica com malformações dos ossos nasais e órbita à direita. Presença de pequena imagem arredondada, medindo 1cm de diâmetro, em topografia de aparente pequena órbita lateralizada para a direita, sugerindo olho rudimentar. Presença de fissura palatina à direita.
- RM de encéfalo: agenesia de corpo caloso, presença de lesão cística para-sagital posterior direita comprimindo o corno occipital do ventrículo lateral direito (cisto inter-hemisférico), paquigiria, padrão de mielinização cerebral preservado e heterotopia na região occipito-parietal direita. Ausência de globo ocular, orelha externa e da cavidade nasal à direita. Hipófise não avaliada, podendo-se encontrar hipoplásica no assoalho da sela, que não apresenta morfologia habitual.

**Caso 11:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2000, de parto normal com fórceps, a termo e em boas condições perinatais. Ao nascimento, peso 3.240 g (P=25) e estatura 50 cm (P=25).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G1P1A0. As idades materna e paterna eram 20 e 28 anos, respectivamente. Mãe relatou menstruação ocorrendo normalmente até o 3º mês gestacional e infecção urinária com uso de ampicilina (antibiótico) no 5º mês. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 4 meses:** peso 11,3 kg (P>97), altura 79 cm (P>97), PC 41 cm (P<50), DICl 4,8 cm (P>97) e DICE 8,3 cm (P>97). Implantação anômala de cabelo na região frontal à esquerda, frontal amplo e assimétrico, hipertelorismo ocular, raiz nasal larga, FLP à direita, fissura ampla à esquerda envolvendo lábio, palato e a região dos processos nasomedial e nasolateral, estendendo-se até o osso frontal (fissura Tessier 1-13 e 2-12) com ausência de formação da narina, fístula no filtro logo abaixo da columela, pré-maxila proeminente, microtia tipo I à esquerda, atresia CAE esquerdo, CAE direito imperfurado, apêndice pré-auricular bilateral e discreta assimetria mandibular com hipoplasia do ramo mandibular à direita.

**Reavaliação aos 7 anos:** peso 21 kg (25<P<50), altura 1,18 m (P=50), PC 51 cm (P<50), DICl 4,6 cm (P>97) e DICE 9,2 cm (P>97). Além dos achados descritos previamente, observou-se obstrução do canal lacrimal esquerdo e côndilo mandibular hipoplásico.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY
- Avaliação audiológica: perda auditiva mista moderada bilateral.
- TC de crânio: falha óssea frontal paramediana, hipertelorismo ocular, sistema nervoso central sem alterações.
- TC crânio-encefálica: sem alterações.
- TC de seios da face: hipertelorismo, assimetria de órbitas, crânio bífido oculto frontal, fissura paramediana ampla envolvendo todo o lábio superior e a pirâmide nasal.

- Reconstrução 3D de TC de crânio: Fissura no osso frontal (crânio bífido anterior), hipertelorismo orbital, pré-maxila proeminente, osso nasal ectópico conectando a pré-maxila com o osso nasal à direita, fissura labiopalatina unilateral direita, fissura Tessier 1-13 e 2-12 ampla à esquerda, discreta hipoplasia mandibular à direita.

**Caso 12:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2001, de parto cesáreo a termo e em boas condições perinatais.

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G2P2A0. As idades materna e paterna eram 31 e 27 anos, respectivamente. Houve sangramento no 3º mês gestacional e dores abdominais frequentes durante toda a gestação. História familiar mostrou uma tia materna com hemangiomas no rosto, pescoço e braço, além de membro inferior esquerdo menor que o direito. O indivíduo possui uma meia-irmã, por parte de mãe, sem anomalias.

**Antecedentes pessoais e evolução:** apresentava dificuldades alimentares. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 4 meses:** Aparente hipertelorismo ocular com aumento da distância intercantal à esquerda, sobrelance anômala à esquerda com discreto avanço do terço médio na região frontal e aumento da pilificação na porção externa, anoftalmia à esquerda, raiz nasal larga, entalhe mediano na ponta nasal, asa nasal hipoplásica à esquerda, FL unilateral esquerda estendendo-se obliquamente para a região cantal interna com hipoplasia da região maxilar (fissura Tessier 3), microtia tipo III à esquerda, fístula pré-auricular à esquerda, assimetria facial e hemiface direita preservada.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY
- TC de crânio: deformidade de face com ausência de globo ocular, arco zigomático, pavilhão e conduto auditivo externo à esquerda.
- TC de face: importante hipoplasia de hemiface esquerda; agenesia do arco zigomático e do ramo mandibular à esquerda.
- Ultrassonografia abdominal total: sem alterações.
- Ultrassonografia craniana: sem alterações.
- Raios X crânio: sem alterações.
- Raios X tórax: sem alterações.

**Caso 13:** Indivíduo do sexo feminino, nascida em 1972, de parto normal prematuro, aos 7 meses. Seu peso ao nascimento era 2.000 g ( $P<3$ ), aproximadamente.

**Dados gestacionais e história familiar:** sétima filha de casal normal e não consanguíneo, mãe G11P7A4. As idades materna e paterna eram 31 e 33 anos, respectivamente. Mãe relatou exposição à radiação (raios X) no início da gestação. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes. Duas de suas irmãs têm filhos sem anomalias.

**Antecedentes pessoais e evolução:** desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 29 anos:** peso 43 kg ( $P<3$ ), altura 1,46 m ( $P<3$ ), PC 55 cm ( $P=50$ ), DICI 4,2 cm ( $P>97$ ) e DICE 10,6 cm ( $P>97$ ). Anomalia osso frontal, hipertelorismo ocular, microftalmia à direita, dermoide epibulbar à direita, nistagmo à esquerda, raiz e ponte nasal largas, fissura asa nasal à direita (Tessier 2-12), filtro longo, fissura mediana alveolar, micrognatia, hipoplasia mandibular à direita, ectopia do tragus à direita, apêndice pré-auricular à esquerda, apêndice oro-auricular à esquerda e assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XX
- TC de crânio: leve assimetria dos ventrículos laterais, cisternas amplas; sulcos corticais moderadamente alargados, em especial nas regiões occipitais e fossa posterior; corpo caloso íntegro; lipoma estendendo-se na cisterna pericalosal em toda a extensão do mesmo; calcificação frontal na foice, substância branca escassa na região parieto-occipital à direita onde o aspecto é de massa cinzenta heterotópica.

**Caso 14:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2001, de parto cesáreo a termo, com choro imediato. Ao nascimento, peso 2.880 g (P=10) e estatura 48 cm (P=10).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G1P1A0. As idades materna e paterna eram 27 e 49 anos, respectivamente. Houve sangramento no 1º mês gestacional, corrimento vaginal no 7º mês e uso de ampicilina (antibiótico). História familiar não mostrou parentes com anomalias ou com características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** após o nascimento, realizou procedimento para colocar sonda nasogástrica e, aos 20 dias, realizou traqueostomia. Desenvolvimento neuromotor era normal para a idade. O indivíduo foi a óbito com 18 meses de idade.

**Avaliação clínica aos 3 meses:** peso 4.980 g (P=25), altura 60 cm (P=50), PC 38,5 cm (P<50), DIC1 3,3 cm (P>97) e DICE 7,9 cm (P>97). Braquicefalia, assimetria de crânio, encefalocele frontal à direita, hipertelorismo ocular, anoftalmia à direita, raiz e ponte nasal larga, entalhe mediano na ponta nasal, ponta nasal bífida, entalhe na asa nasal esquerda (Tessier 2), pólipos nasal projetando-se da narina direita, apêndice cutâneo abaixo da base nasal à direita, FL unilateral direita, micrognatia, microtia tipo III à direita, apêndices pré-auriculares bilateral, paralisia facial à direita, assimetria facial e criptorquidia à esquerda.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46, XY
- TC de crânio e encéfalo: braquicefalia, hemiatrofia cerebral esquerda, dilatação do sistema ventricular, aumento do espaço subdural fronto-temporo-parietal esquerdo, hipoplasia da órbita direita, agenesia do globo ocular direito, imperfuração da coana direita, malformação dos ossos da face.



**Caso 15** (Fig. 8 A-F): Indivíduo do sexo feminino, nascido em 1997, de parto normal a termo e em boas condições perinatais. Ao nascimento, peso 3.200 g ( $25 < P < 50$ ) e estatura 53 cm ( $P = 90$ ).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe G2P2A0. As idades materna e paterna eram 22 e 25 anos, respectivamente. Houve sangramento no 2º mês gestacional e uso de medicamento para náusea (não especificado) no 3º mês. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** realizou cirurgia para correção da pálpebra, retirada de apêndices, correção de dermoide epibulbar e de fístula nasal. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 5 anos:** peso 18,5 kg ( $P = 50$ ), altura 1,13 m ( $P = 90$ ), PC 51,5 cm ( $P > 50$ ), DICI 3,6 cm ( $P > 97$ ) e DICE 9,5 cm ( $P > 97$ ). Implantação baixa de cabelos na região frontal, hipertelorismo ocular, miopia, astigmatismo, coloboma de pálpebra superior direita, dermoide epibulbar bilateral, fissura lateral na pálpebra direita (Tessier 8), raiz nasal larga, fístula nasal, hipoplasia de narina à esquerda, cicatriz cirúrgica na asa nasal esquerda devido a retirada de apêndice, entalhe mediano no lábio superior (Tessier 0), frênulo oral mediano duplicado, orelha anômala à direita com ectopia de tragus sugerindo duplicação espelhada da orelha e fístula pré-auricular, ectopia de tragus e discreto apêndice pré-auricular à esquerda e assimetria facial.

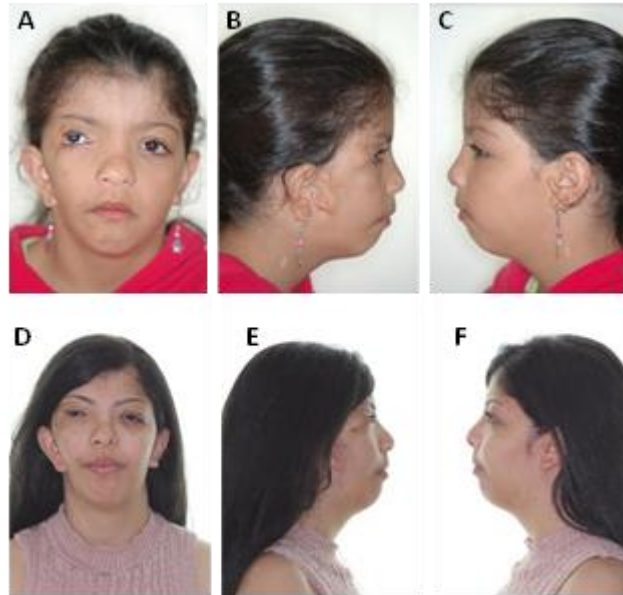
**Reavaliação aos 25 anos:** peso 58,6 kg ( $50 < P < 75$ ), altura 1,61 m ( $25 < P < 50$ ), PC 54,8 cm ( $P = 50$ ), DICI 3,8 cm ( $P > 97$ ) e DICE 9,1 cm ( $P = 75$ ). Bom desenvolvimento neuropsicomotor. Além dos achados descritos previamente, observou-se entalhe mediano na ponta nasal e columela, e hipoplasia mandibular bilateral. Indivíduo relata uso de óculos devido miopia alta (14 dioptrias) e astigmatismo.

**Exames complementares:**

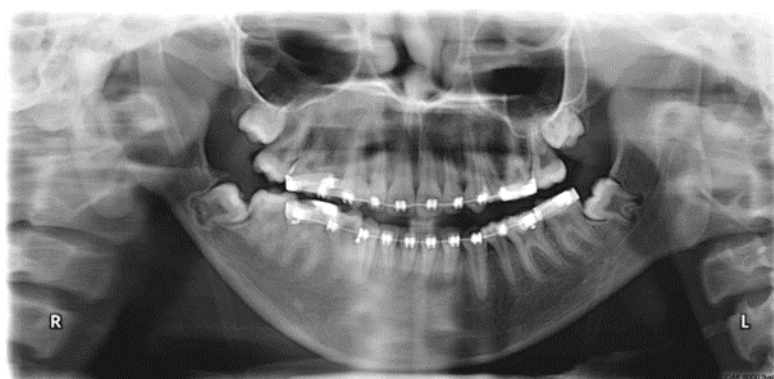
- Cariótipo: 46, XX
- TC de crânio: discretas alterações dismórficas da face (hipertelorismo e defeito de fusão na região mediana do osso malar); ausência de alterações encefálicas.

- Raios X crânio: hipoplasia craniofacial direita; calota craniana sem alterações;
- hipoplasia de ramo mandibular bilateral, sendo mais acentuada à direita.
- Raios X coluna vertebral: sem alterações.

**Figura 8** - Aspectos clínicos do Caso 15 (A-C: 9 anos de idade; D-F: 25 anos de idade).



**Figura 9** - Radiografia panorâmica do Caso 15. Note fissura mediana da maxila (Tessier 0) e hipoplasia mandibular bilateral, mais acentuada à direita.



**Caso 16:** Indivíduo do sexo feminino, nascido em 2003, de parto normal a termo.

**Dados gestacionais e história familiar:** segunda filha de casal normal e não consanguíneo, mãe G4P4A0. Houve exposição a acitretina no início da gestação. História familiar mostrou um primo materno em 1º grau com cardiopatia congênita. Além disso, o indivíduo possui um irmão mais velho e dois meios-irmãos, por parte de mãe, sem anomalias.

**Antecedentes pessoais e evolução:** o desenvolvimento neuropsicomotor não pode ser avaliado devido à idade do indivíduo. Realizou procedimento para traqueostomia e reconstrução da pálpebra direita. Aos 4 meses de idade, o indivíduo foi a óbito.

**Avaliação clínica aos 2 meses:** peso 2.260 g ( $P<3$ ), altura 52,5 cm ( $3<P<10$ ), PC 34 cm ( $P<2$ ). Frontal amplo, implantação anômala de cabelos na frente, hipertelorismo ocular, sobrelanceira anômala com falha no terço médio à direita, abléfaro à direita, coloboma de pálpebra superior esquerda, dermoide epibulbar à esquerda, raiz e ponte nasal largas, fissura na asa nasal bilateral (Tessier 2), columela larga com entalhe mediano, fístula na columela, filtro longo com fístula mediana, lábio superior fino com comissura bucal inclinada para baixo, micrognatia, glossoptose, microtia tipo III à direita, microtia tipo II à esquerda, apêndices pré-auriculares à esquerda, fístula pré-auricular à esquerda e assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Nasofaringoscopia: sequência de Robin e imperfuração bilateral de coanas.
- Avaliação oftalmológica: úlcera na córnea direita, abefaria à direita, dermoide à esquerda e coloboma de pálpebra superior esquerda.
- TC de crânio: microssomia hemifacial, micrognatia, implantação anômala de orelha, fissura de palato, fissura de mandíbula (Tessier 30), angulação superolateral de órbitas assumindo aspecto grosseiramente ovalado associado a hipertelorismo, desvio das estruturas ósseas para a direita, malformação da porção posterior da cavidade nasal e região etmoidal com alargamento e obliteração por material de densidade próxima a de partes moles, obliteração de coanas (placa óssea na coana esquerda). Aparente comunicação fronto-etmoidal com ausência da crista galli (cefalocele). Parênquima encefálico aparentemente com área de assimetria de substância branca em regiões parietais principalmente à esquerda de aspecto indeterminado. Proeminência

do cavum do septo pelúcido. Cornos frontais dos ventrículos laterais com angulação lateral. Proeminência da cisterna magna.

- Ultrassonografia abdominal: vesícula biliar não visualizada; formação cística em flanco esquerdo de natureza a esclarecer (provável cisto ovariano).

**Caso 17:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2001, de parto cesáreo a termo e em boas condições perinatais. Seu peso ao nascimento era 4 kg (75<P<90), aproximadamente.

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G1P1A0. Ambas as idades na concepção, materna e paterna, eram 26 anos. A gestação transcorreu sem intercorrências. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** desenvolvimento neuropsicomotor normal. Cirurgia para retirada de dermoide e apêndice oro-auricular.

**Avaliação clínica aos 7 anos:** peso 26 kg (75<P<90), altura 1,25 m (50<P<75), PC 54 cm (P>50), DICI 3,0 cm (50<P<75) e DICE 8,0 cm (50<P<75). Frontal estreito, aparente hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior bilateral, dermoide epibulbar à esquerda, obstrução do canal lacrimal, sobrancelha esquerda com falha no terço médio (Tessier 10), raiz e ponte nasal largas, ponta nasal bífida, base nasal larga, filtro longo, entalhe mediano lábio, fissura mediana alveolar (Tessier 0), hipoplasia mandibular, orelhas proeminentes e posteriorizadas, ectopia de tragus à direita, apêndices pré-auriculares bilateral, apêndice oro-auricular à esquerda, assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY

**Caso 18:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2006, de parto cesáreo, com 37 semanas, e com choro imediato. Ao nascimento, peso 2.135 g ( $P<3$ ) e estatura 45,5 cm ( $P=3$ ).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G2P2A0. As idades materna e paterna eram 20 e 24 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** realizou procedimento para traqueostomia, retirada de apêndices faciais e correção de fissura atípica (Tessier 10). Apresentou ADNPM. O indivíduo foi a óbito aos 13 anos de idade.

**Avaliação clínica aos 2 anos:** peso 8,5 kg ( $P<3$ ), altura 78 cm ( $P<3$ ), PC 45,5 cm ( $P<2$ ), DICI 4,6 cm ( $P>97$ ) e DICE 8,0 cm ( $75<P<97$ ). Assimetria de crânio, frontal amplo e assimétrico, implantação anômala de cabelo na região frontal esquerda, sobrancelhas anômalas, hipertelorismo ocular, anoftalmia clínica bilateral, fissura Tessier 10 à esquerda, apêndice na região da órbita esquerda, hipoplasia da região temporal à direita com sulco que se estende do canto externo da órbita para a região da orelha, raiz e ponte nasal largas, apêndice nasal à direita, ponta nasal larga, ausência de columela, FLP à direita, fissura complexa à esquerda incluindo fissura de lábio e palato, fissura nasal que se estende para região craniana (Tessier 1-13 e 2-12) e fissura oro-naso-ocular (Tessier 3) à esquerda, discreta macrostomia à direita (Tessier 7), hipoplasia mandibular à direita, microtia tipo III com baixa implantação e agenesia do CAE à direita, orelha com baixa implantação e atresia do CAE à esquerda, apêndices pré-auriculares à esquerda e assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY, 21s+
- Tomografia de crânio: lipoma de linha média e alteração de corpo caloso.
- Videonasofaringolaringoscopia: estenose de coana à esquerda, desvio septal obstrutivo para direita e disfagia.
- Raios X de coluna total: falha de fusão vertebral em C2-C7 e T1-T5
- Array CGH e sequenciamento dos genes *SOX2*, *OTX2*, *PAX6-paired domain*, *SIX3*, *SHH* e *BMP4*: sem alterações.

**Caso 19:** Indivíduo do sexo feminino, nascido em 2006, de parto cesáreo a termo e em boas condições perinatais. Ao nascimento, peso 2.750 g ( $3 < P < 10$ ) e estatura 47 cm ( $3 < P < 10$ ).

**Dados gestacionais e história familiar:** terceira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe G3P3A0. As idades materna e paterna eram 28 e 29 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências e não houve exposição a agentes teratogênicos. História familiar mostrou que sua irmã mais velha apresenta aparente hipertelorismo ocular, miopia e astigmatismo.

**Antecedentes pessoais e evolução:** realizou queiloplastia, palatoplastia, cirurgia para correção de encefalocele frontal, cirurgia para retirar apêndices, correção da fissura na asa nasal e correção do coloboma palpebral. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica ao 1 mês:** peso 3.050 g ( $3 < P < 10$ ), altura 51 cm ( $10 < P < 25$ ), PC 37 cm ( $P > 50$ ), DICI 3,7 cm ( $P > 97$ ), e DICE 6,8 cm ( $75 < P < 97$ ). Implantação anômala de cabelo na região frontal em "V" (*widow's peak*), encefalocele frontal, hipertelorismo ocular, telecanto à direita, epicanto à esquerda, coloboma de pálpebra superior esquerda, fissura Tessier 11 à esquerda, dermoide epibulbar à esquerda, raiz e ponte nasal largas, nariz bífido (Tessier 0), fissura complexa à esquerda incluindo FL, fissura de asa nasal que se estende para região craniana (Tessier 1-13 e 2-12), fissura oblíqua estendendo-se para a região ocular e craniana (Tessier 3-11), macrostomia à esquerda (Tessier 7), FP, hipoplasia mandibular à esquerda, microtia tipo II à esquerda, atresia CAE à esquerda, apêndices pré-auriculares à esquerda e assimetria facial.

**Reavaliação aos 8 anos:** peso 21,4 kg ( $P = 10$ ), altura 1,22 m ( $25 < P < 50$ ), PC 59 cm ( $P > 98$ ), DICI 4,7 cm ( $P > 97$ ) e DICE 9,2 cm ( $P > 97$ ). Indivíduo apresenta boa evolução. Além dos achados descritos previamente, a avaliação mostrou astigmatismo à direita, catarata à esquerda, incisivo central único, agenesia dos dentes 21, 35 e 36, e severa mordida aberta anterior.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XX

- Avaliação audiológica: perda auditiva mista leve à esquerda; audição normal à direita.
- TC de crânio: órbitas em plano assimétrico, fenda frontal que continua com fenda palatina, protrusão encefálica na região frontal esquerda (encefalocele frontal); parênquima cerebral com valores de atenuação normais.
- TC de crânio e encéfalo: sinais de hipertensão intracraniana; deformidades congênitas da calota craniana com sinais de craniotomias; hemisférios cerebrais simétricos; substância branca e cinzenta normais; sistema ventricular normal; cisternas da base, fissura e convexidade dos hemisférios cerebrais normais.
- TC de seios paranasais: defeito congênito de fechamento do palato duro e da linha média da face com deformidade da cavidade nasal, dos seios paranasais e das órbitas; não houve desenvolvimento/aeração do seio maxilar e dos cornetos nasais à esquerda; seio frontal e esfenoidal normais; assimetria das mastoides com sinais de hipodesenvolvimento/redução de pneumatização à esquerda.
- RM de encéfalo: sinais sugestivos de status pós-cirúrgico para correção de encefalocele fronto-etmoidal; deformidade congênita com características de displasia frontonasal; imagem alongada de contornos regulares envolvendo a porção posterior do corpo caloso com características de lipoma pericaloso, sendo que o corpo caloso se apresenta afilado; fenestração da foice cerebral na alta convexidade frontal; sistema ventricular sem alterações.
- Reconstrução 3D de TC de crânio: Falha óssea na região frontal à esquerda; hipertelorismo orbital; falha óssea no processo frontal da maxila (fissura Tessier 3-11); fissura Tessier 2-12; osso nasal hipoplásico, acentuado a esquerda; osso nasal ectópico conectando a pré-maxila esquerda com o osso nasal esquerdo; fissura mediana no arco alveolar (fissura Tessier 0); fissura labiopalatina à esquerda; hipoplasia do ramo mandibular à esquerda; agenesia do processo coronoide, hipoplasia do côndilo mandibular e agenesia da incisura da mandíbula à esquerda; mandíbula preservada à direita.



**Caso 20** (Fig. 10 A-F): Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2004, de parto normal a termo e em boas condições perinatais. Ao nascimento, peso 3.425 g ( $25 < P < 50$ ) e estatura 49 cm ( $10 < P < 25$ ).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal não consanguíneo, pai normal, mãe com fissura mediana alveolar (fissura Tessier 0), diastema entre incisivos superiores e dificuldades de aprendizagem, G4P4A0. As idades materna e paterna eram 30 e 42 anos, respectivamente. Mãe relata anemia durante toda a gestação e nega exposição a agentes teratogênicos. História familiar mostrou irmã mais nova com fissura mediana alveolar (fissura Tessier 0) e dificuldades de aprendizagem.

**Antecedentes pessoais e evolução:** realizou cirurgias para correção da pálpebra esquerda, retirada de dermoide epibulbar à direita, e retirada de tragus acessório bilateral. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

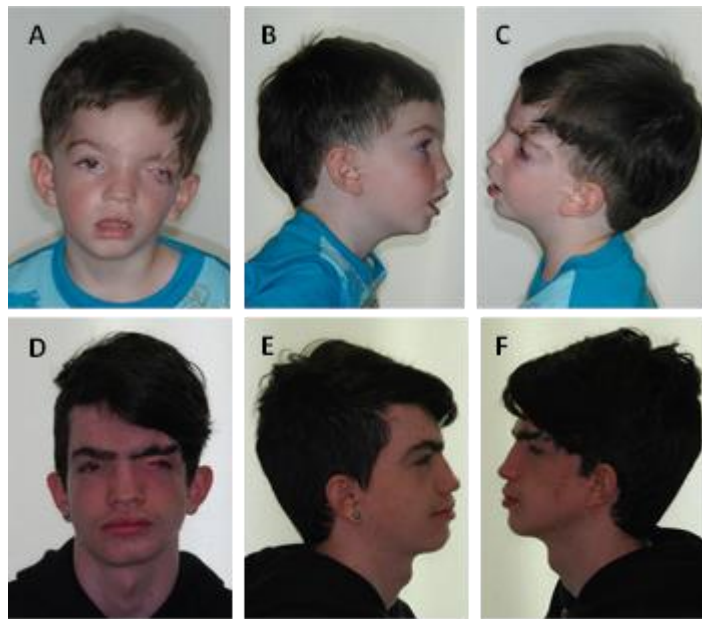
**Avaliação clínica aos 8 anos:** peso 26 kg ( $P < 50$ ), altura 1,35 m ( $P = 75$ ), PC 53 cm ( $P = 50$ ) e DICI 3,9 cm ( $P > 97$ ). Implantação anômala de cabelo na região frontal e temporal, hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior esquerda, sobrancelha com falha no terço médio estendendo-se para o crânio (fissura Tessier 10), dermoide à esquerda, obstrução do canal lacrimal esquerdo, raiz nasal larga, diastema entre os incisivos centrais superiores, fissura mediana alveolar (Tessier 0), hipoplasia mandibular à esquerda, tragus acessório bilateral e assimetria facial.

**Reavaliação aos 16 anos:** peso 61 kg ( $50 < P < 75$ ), altura 1,79 m ( $75 > P > 90$ ), PC 59 cm ( $P > 98$ ), DICI 4,2 cm ( $P > 97$ ) e DICE 9,3 cm ( $75 < P < 97$ ). Além dos sinais clínicos descritos anteriormente, observa-se macrocefalia. Realizou cirurgia para correção de obstrução do canal lacrimal.

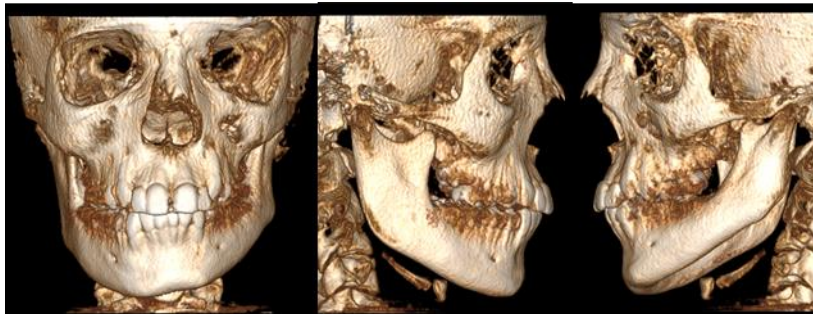
**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY
- TC de crânio: sem alterações.
- TC de órbitas: nódulo em partes moles na conjuntiva ocular esquerda aparentemente sem infiltração; sem demais alterações.
- Raios X de coluna: fusão de vértebras C2-C3
- Biópsia de sinus pré-auricular bilateral: tragus acessório

**Figura 10** - Aspectos clínicos do Caso 20 (A-C: 8 anos de idade; D-F: 16 anos de idade).



**Figura 11** - Reconstrução 3D de TC do Caso 20. Note órbitas assimétricas; órbita esquerda com aumento e irregularidade nas margens orbitais superior e inferior; falha óssea na margem interna da órbita; falha óssea paramediana no osso nasal à direita (fissura Tessier 2); fissura alveolar mediana (Tessier 0); hipoplasia do zigomático à esquerda; hipoplasia mandibular à esquerda; hipoplasia de ramo, côndilo e processo coronoide à esquerda.



**Caso 21** (Fig. 12 A-F): Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2004, de parto cesáreo a termo e em boas condições perinatais. Seu peso ao nascimento era 2.640 g (3<P<10).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G2P2A0. As idades materna e paterna eram 14 e 18 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências e não houve exposição a agentes teratogênicos. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** desenvolvimento neuropsicomotor normal. Apresenta transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH).

**Avaliação clínica aos 2 anos:** peso 14 kg (75<P<90), PC 51 cm (P>50), DICI 3,5 cm (P>97) e DICE 7,6 cm (50<P<75). Implantação anômala de cabelo na região frontal em “V” (*widow’s peak*), hipertelorismo ocular, epicanto à esquerda, dermoide epibulbar bilateral, raiz nasal larga, fissura asa nasal à direita (Tessier 2), base nasal larga, fístula ao lado da asa nasal direita, columela larga, fístula na região mediana do filtro, FL mediana, macrostomia bilateral (fissura Tessier 7), queixo pequeno, assimetria mandibular, microtia tipo II à esquerda com atresia do CAE, apêndices pré-auriculares bilateral, fístulas pré-auriculares à esquerda, apêndice oro-auricular bilateral, assimetria facial e braquidactilia.

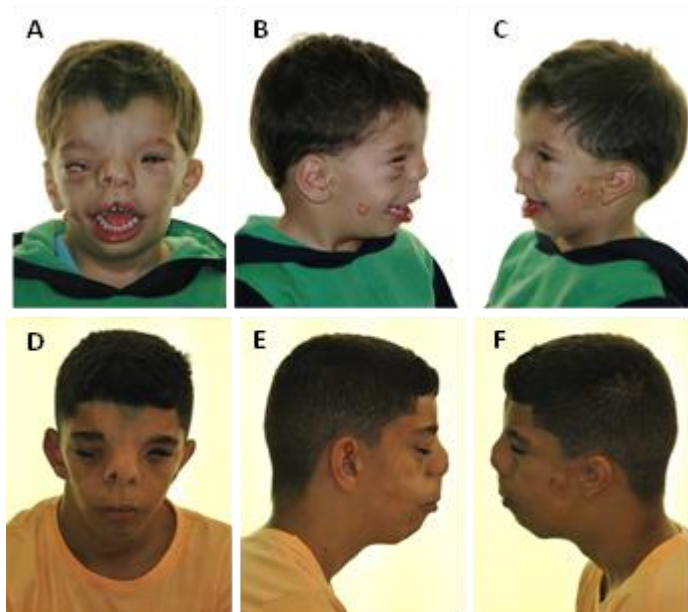
**Reavaliação aos 10 anos:** peso 31 kg (25<P<50), altura 1,42 m (75<P<90), PC 52,5 cm (P<50), DICI 4,5 cm (P>97). Além dos achados descritos previamente, observa-se fendas palpebrais estreitas e assimétricas, narina direita totalmente obstruída e agenesia do CAE à esquerda. Indivíduo diagnosticado com TDAH (hiperativo/impulsivo).

**Exames complementares:**

- Ecocardiograma: sem alterações.
- Avaliação audiológica: perda auditiva mista moderada à direita; perda auditiva condutiva moderada à esquerda.
- TC de crânio e face: hipertelorismo ocular; descontinuidade óssea parcial na região mediana da maxila; achatamento do nariz, notando-se imagem nodular com atenuação gordurosa paramediana à direita, determinando desvio do

septo nasal para a esquerda; ausência do conduto auditivo externo esquerdo; retrognatia; hipoplasia do côndilo mandibular esquerdo; lipoma de corpo caloso, localizado no terço anterior do mesmo; espessamento mucoso dos seios maxilares e de células etmoidais anteriores bilaterais; agenesia do seio frontal; parênquima cerebelar, tronco cerebral, parênquima cerebral, ventrículos, cisternas encefálicas, e sulcos corticais normais; fusão de corpo vertebral em C3-C4.

**Figura 12** - Aspectos clínicos do Caso 21 (A-C: 2 anos de idade; D-F: 10 anos de idade).



**Figura 13** - Reconstrução 3D de TC de crânio e encéfalo do Caso 21. Note falha óssea na região frontal mediana (fissura Tessier 14); osso nasal displásico e proeminente à direita; falha óssea na abertura piriforme (Tessier 2); fissura na margem inferior interna da órbita estendendo-se para a cavidade nasal e entalhe no processo frontal da maxila à direita (Tessier 3); osso displásico e proeminente partindo da região da espinha nasal anterior; fissura mediana no arco alveolar da maxila (Tessier 0); hipoplasia do ramo mandibular bilateral sendo mais acentuada à direita; hipoplasia do processo coronoide bilateral, hipoplasia do côndilo mandibular à direita; incisura mandibular plana à esquerda



**Caso 22:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 1980, de parto normal a termo. Internado para avaliações após o nascimento devido a anomalias congênitas.

**Dados gestacionais e história familiar:** quinto filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G7P7A0. As idades materna e paterna eram 33 e 41 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências e não houve exposição a agentes teratogênicos. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** realizou cirurgias para correção de coloboma palpebral, retirada de apêndices pré-auriculares, palatoplastia e cirurgia ortognática com enxerto ósseo. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 28 anos:** peso 66 kg ( $50 < P < 75$ ), altura 1,72 m ( $25 < P < 50$ ). Aparente hipertelorismo ocular, sobrelanceira direita com falha no terço mediano (fissura Tessier 10), coloboma de pálpebra superior e inferior à direita, microftalmia à direita, raiz nasal larga, pólipos na região mediana da ponta nasal, entalhe paramediano em asa nasal bilateral (Tessier 1) entalhe mediano no lábio (Tessier 0), incisivo central único, fissura de palato, microstomia, micrognatia, hipoplasia mandibular à esquerda, orelha com baixa implantação, microtia tipo I bilateral, ectopia de tragus à esquerda, apêndices pré-auriculares bilateral, assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46, XY
- Tomografia de crânio e encéfalo: deformidade dos ossos da face, sem desvio da linha média.
- Ultrassonografia de olho: olho direito fático, cavidade vítrea anecóica; ausência de imagens sugestivas de deslocamento de retina; observada simetria no comprimento axial.

**Caso 23:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2008, de parto normal a termo e em boas condições perinatais. Ao nascimento, peso 2.840 g (10<P<25) e estatura 49 cm (10<P<25).

**Dados gestacionais e história familiar:** segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G2P2A0. As idades materna e paterna eram 24 e 27 anos, respectivamente. Mãe relata infecção urinária ao final da gestação.

**Antecedentes pessoais e evolução:** ADNPM: controle cervical aos 4 meses, sentou com apoio aos 4 meses, sentou sem apoio aos 8 meses, andou aos 1 ano e 3 meses. Apresentou episódios de convulsão e faz tratamento com valproato.

**Avaliação clínica aos 4 anos:** peso 14,2 kg (P<10), altura 1,03 m (P>50), PC 49,5 cm (2<P<50), DICI 3,4 cm (P>97) e DICE 7,6 cm (50<P<75). Implantação anômala de cabelo na região frontal, hipertelorismo ocular, assimetria de órbitas, fendas palpebrais oblíquas para cima, fendas palpebrais estreitas, dermoide epibulbar à direita, obstrução do canal lacrimal, raiz e ponta nasal largas, narina ampla à direita, pólipos nasais na narina direita, hipoplasia de face média, FLP unilateral direita, fissura Tessier 3 à direita, macrostomia bilateral (Tessier 7), fissura mandibular paramediana à direita (Tessier 30), hipoplasia mandibular, microtia tipo II com baixa implantação à direita, atresia do CAE bilateral, apêndices pré-auriculares bilateral, ectopia de tragus bilateral e assimetria facial.

**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY
- Avaliação audiológica: perda auditiva à direita.
- TC de crânio: hipoplasia mandibular, agenesia do ramo mandibular à direita, fissura na região mediana da mandíbula.
- Eletroencefalograma: anormalidade paracística nas regiões anteriores, ora em um hemisfério, ora em outro; vários episódios de descarga difusa da atividade elétrica cerebral durante todo o traçado em sono medicamentoso; sinais de sofrimento cerebral difuso nas regiões temporais do hemisfério esquerdo.
- Raios X de coluna: falha de fusão vertebral em C2-T6.

**Caso 24** (Fig. 14 A-F): Indivíduo do sexo feminino, nascido em 2011, de parto cesáreo a termo e em boas condições perinatais. Ao nascimento, peso 2.400 g (P=3) e estatura 45 cm (P<3).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe G2P1A1. As idades materna e paterna eram 40 e 35 anos, respectivamente. Houve perda de líquido ao final da gestação. Não houve exposição a agentes teratogênicos durante a gestação. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** cirurgia para retirada de apêndices. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 2 anos:** peso 9,4 kg (3<P<10), altura 84 cm (25<P<50), PC 47 cm (P<50), DICI 5,4 cm (P>97) e DICE 9,8 cm (P>97). Implantação anômala de cabelos no frontal, encefalocele frontal, hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar bilateral, nariz bífido (Tessier 0-14), fissura na asa nasal bilateral (Tessier 2-12), FL mediana (Tessier 0), palato alto, hipoplasia mandibular à esquerda, apêndice pré-auricular à direita, apêndice oro-auricular à esquerda e assimetria facial.

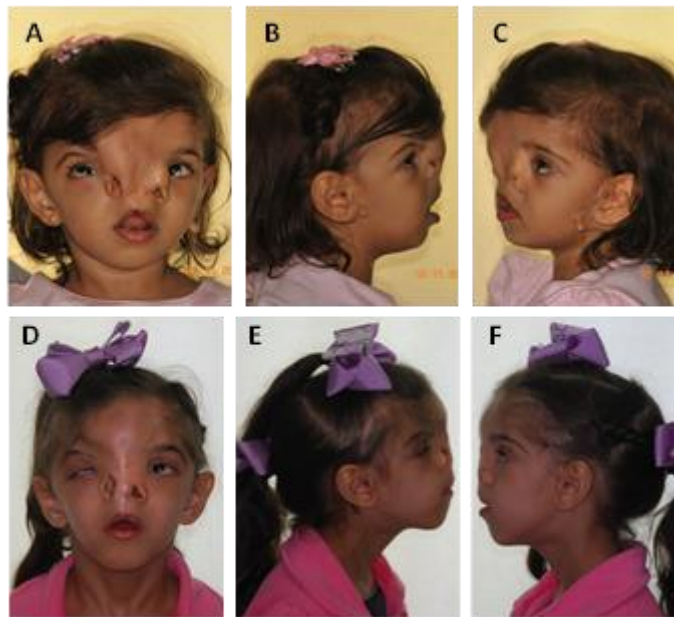
**Exames complementares:**

- Cariótipo: 47,XX, +min
- Cariótipo da mãe: 46,XX
- TC de seios da face: hipertelorismo ocular; malformação óssea craniofacial, envolvendo as regiões frontal e maxilo-nasal.
- TC de face: ausência da parte medial do osso frontal à direita e da porção do osso frontal à esquerda; hipertelorismo ocular; descontinuidade dos ossos frontais, nasais e etmoidais com ampla separação entre si, associada a descontinuidade de partes moles com fendas bilaterais nas asas do nariz; ampla fenda naso-labiopalatina mediana.
- TC de crânio: malformação/falha óssea em região frontal; parênquima cerebral com coeficiente de atenuação radiológica normal, sem desvios da linha média; sistema ventricular normal; pineal e plexus coroides calcificados, em posição normal; cisternas basais, fissuras sylvianas e dos sulcos entre os giros corticais nas convexidades cerebrais normais.

- TC de crânio e face: parênquima cerebral com coeficiente de atenuação habitual; sulcos e fissuras de aspecto preservado; cavidades ventriculares sem alterações; ausência de calcificações patológicas intracranianas; não há desvio da linha média; cerebelo e tronco cerebral com morfologia e atenuação preservadas; cisternas basais sem alterações; rarefação óssea focal na calota craniana frontal à direita; fissura palatina; aparente hipertelorismo; acentuado conteúdo com atenuação de partes moles no interior das cavidades paranasais difusa e bilateralmente; aparente extensão parcial às cavidades nasais; globos oculares e seus componentes sem alterações evidentes; ouvido externo, médio e interno de aspecto tomográfico preservado; glândula parótida esquerda mal caracterizada.
- RM de encéfalo: sinais de alterações morfoestruturais da face e sinais de tratamento de encefalocele transetmoidal, conforme dados da história clínica. Aparente falha óssea no osso frontal próximo a sua base à direita, sem herniação significativa do tecido encefálico; hipertelorismo.
- Angiotomografia arterial intracraniana: vasos arteriais ectasiados e tortuosos, aparentemente ramos da artéria angular direita, nas partes moles adjacentes à falha óssea frontal direita. Destacam-se ainda vasos meníngeos, nessa topografia, também ectasiados.
- Ecocardiograma: sem alterações.



**Figura 14** - Aspectos clínicos do Caso 24 (A-C: 2 anos de idade; D-F: 8 anos de idade).



**Figura 15** - Reconstrução 3D de TC do Caso 24. Note falha óssea na região frontal mediana (Tessier 14) e paramediana à direita (Tessier 12); hipertelorismo orbital; fissura Tessier 2 bilateral; osso nasal displásico e proeminente; osso nasal ectópico proeminente partindo da espinha nasal anterior; fissura mediana da maxila (fissura Tessier 0); hipoplasia do processo coronoide e côndilo mandibular à direita.



**Caso 25:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2013, de parto cesáreo com 31 semanas, gestação gemelar. Ao nascimento, seu peso era 1.140 g e estatura 27 cm.

**Dados gestacionais e história familiar:** filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G3P4A0. As idades materna e paterna eram 25 e 39 anos, respectivamente. A partir do 2º mês, houve hipertensão gestacional e uso de metildopa para o tratamento. Exposição a 2 cigarros ao dia, no início da gestação. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes. Seu irmão gemelar não apresenta anomalias.

**Antecedentes pessoais e evolução:** ficou internado após o nascimento com dificuldades alimentares e com uso de sondas alimentadoras oro e nasogástrica; submetido a gastrostomia, funduplicatura, herniorrafia umbilical e correção palpebral direita. O indivíduo foi a óbito em 2014.

**Avaliação clínica aos 2 meses:** aparente hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior direita, microftalmia à direita, cisto mioconjuntival com extensão orbital em toda cavidade direita, anoftalmia à esquerda, raiz nasal larga, fissura na asa nasal bilateral (Tessier 2), pólipos na ponta nasal à esquerda, entalhe mediano nariz, fístula mediana na columela, entalhe mediano lábio (Tessier 0), macrostomia à esquerda (Tessier 7), palato ogival, anquiloglossia, hipoplasia mandibular, microtia tipo III com agenesia do CAE à esquerda, apêndices pré-auriculares à direita, assimetria de crânio e face, pescoço curto, cardiopatia congênita e disfagia.

#### **Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY
- Avaliação audiológica: perda auditiva
- Avaliação oftalmológica:  
Olho direito: cisto epibulbar ocupando toda a extensão da fenda palpebral, córnea em região superior ao cisto, coloboma de pálpebra superior direita;  
Olho esquerdo: cavidade com fundo de saco raso superior e inferior.
- Ultrassonografia transfontanelar: sem alterações.
- Ecocardiograma: persistência do canal arterial, espessamento da válvula aórtica.
- RM de encéfalo: deformidade da calota craniana com aumento do seu diâmetro crânio-caudal; hipoplasia de corpo caloso; lipoma no giro do cíngulo; ausência

de globo ocular e do nervo óptico esquerdo; deformidade do globo ocular direito com importante aumento do seu diâmetro ântero-posterior.

- TC de crânio: expansão de órbita direita associada a presença de lesão expansiva em órbita ipsilateral e cavidade anoftálmica à esquerda; agenesia de ramo mandibular esquerdo; malformação da orelha externa.
- Reconstrução 3D da TC de crânio: assimetria de órbitas, cavidade orbitária reduzida à esquerda associada a anoftalmia; fissura paramediana no osso nasal bilateral (fissura Tessier 2); fissura mediana da maxila (fissura Tessier 0); fissura no arco zigomático à esquerda (fissura Tessier 7); hipoplasia de côndilo à direita, hipoplasia/agenesia do processo coronoide à direita, agenesia do ramo mandibular à esquerda.

**Caso 26:** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2013, de parto normal a termo e em boas condições perinatais. Ao nascimento, peso 3.120 g (25<P<50) e estatura 49 cm (25<P<50).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G1P1A0. As idades materna e paterna eram 17 e 16 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências e não houve exposição a agentes teratogênicos. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** ficou internado 4 dias após o nascimento em observação. Submetido a gastrostomia e utilizou sonda nasogástrica durante 2 meses. O desenvolvimento não foi avaliado. Indivíduo foi a óbito em 2014.

**Avaliação clínica aos 2 meses:** DICI 2,6 cm (75<P<97) e DICE 6,2 cm (50<P<75). Crânio assimétrico, aparente hipertelorismo ocular, microftalmia à direita, coloboma de pálpebra superior direita, dermoide epibulbar à esquerda, raiz e ponte nasal largas, fissura asa nasal à direita (Tessier 2), fístula na região mediana do filtro, FL mediana (Tessier 0), macrostomia à direita (Tessier 7), micrognatia, hipoplasia mandibular, microtia tipo III à direita com resquício de pavilhão, atresia do CAE à direita, apêndice pré-auricular à direita, assimetria facial e dificuldades respiratórias.

#### **Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY
- TC de crânio e seios paranasais: hipoplasia mandibular com micro retrognatia; hipertelorismo ocular; fenda palatina; aumento de partes moles com coeficiente de atenuação semelhante à gordura na topografia nasal; ausência parcial da lâmina cribiforme não podendo afastar possibilidade de encefalocele na região nasal e etmoidal posterior; sistema ventricular normal; substância branca e cinzenta de aspecto normais; presença de pequeno lipoma no sulco pericaloso; pequena calcificação da foice cerebral; severa malformação dos pavilhões auriculares; atresia do conduto auditivo externo direito; hipoplasia de cavidade timpânica direita, cavidade esquerda sem alterações; orelha interna sem anormalidades bilateralmente.
- RM de encéfalo: micrognatia; hipertelorismo ocular; abaulamento na região nasal com hipersinal em T1 e T2 compatível com componente de gordura;

sistema ventricular de dimensões preservadas; imagem hipertensa em T1 e T2 laminar no sulco pericaloso compatível com lipoma; aspecto normal da substância branca e cinzenta; ausência de coleções intra ou extra-axiais; tronco cerebral sem alterações; hemisférios cerebelares sem anomalias.

- Reconstrução 3D de TC de crânio e seios paranasais: assimetria de órbitas, cavidade orbitária reduzida à direita associada a microftalmia; falha óssea no osso nasal à direita (fissura Tessier 1 e 2), fissura mediana da maxila (fissura Tessier 0), hipoplasia do osso zigomático à direita, agenesia de arco zigomático à direita (fissura Tessier 7), hipoplasia do ramo mandibular direita, agenesia do processo coronoide à direita, hipoplasia do côndilo mandibular à direita.
- Ecocardiograma: forame oval pérvio com pequeno *shunt*; demais estruturas sem alterações.

**Caso 27** (Fig. 15 A-C): Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2014, de parto cesáreo aos 8 meses.

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G3P3A0. As idades materna e paterna eram 21 e 28 anos, respectivamente. Durante a gestação, houve exposição a drogas, álcool e cigarro. Ausência de informações sobre a história familiar.

**Antecedentes pessoais e evolução:** Desenvolvimento neuropsicomotor normal. Comportamento hiperativo e dificuldades para dormir.

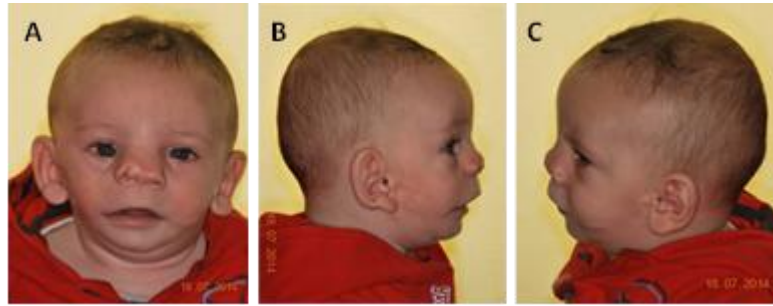
**Avaliação clínica aos 2 anos:** peso 12 kg ( $25 < P < 50$ ), altura 89 cm ( $P = 75$ ), PC 46 cm ( $P = 2$ ) e DICl 3,2 cm ( $P > 97$ ). Braquicefalia, hipertelorismo ocular, epicanto à direita, coloboma de pálpebra superior esquerda, coloboma de pálpebra inferior direita, dermoide epibulbar bilateral, canal lacrimal obstruído à direita, raiz nasal larga, ponta nasal bífida, fissura na asa nasal direita (Tessier 2), atresia de coana à direita, fístula no filtro logo abaixo da columela, lábio superior fino, macrostomia bilateral (Tessier 7), fissura mediana alveolar (Tessier 0), hipoplasia mandibular à direita, orelhas proeminentes, apêndices pré-auriculares bilateral, apêndice oro-auricular bilateral e assimetria facial.

**Reavaliação clínica aos 8 anos:** peso 34 kg ( $90 < P < 97$ ), altura 127 cm ( $50 < P < 75$ ), PC 49,8 cm ( $P = 2$ ), DICl 3,5 cm ( $P > 97$ ) e DICE 8,5 cm ( $P = 75$ ). Achados clínicos previamente descritos. Indivíduo apresenta desenvolvimento neuropsicomotor e inteligência adequados para a idade.

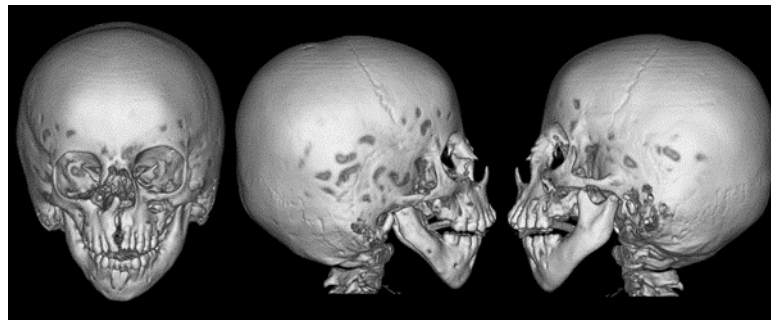
**Exames complementares:**

- Avaliação audiológica: perda auditiva sensorioneural leve à esquerda, audição normal à direita.
- Tomografia de crânio: fissura mediana da maxila, atresia de coanas.
- RM de encéfalo: lipoma de corpo caloso.
- Raios X de coluna total: escoliose cervico-dorsal convexa para a esquerda, hemivértebra em T2.

**Figura 15** - Achados clínicos do Caso 27 (A-C: 6 meses de idade).



**Figura 16** - Reconstrução 3D da TC de crânio do Caso 27. Note fissura Tessier 2 à direita; falha óssea à direita na margem da órbita interior, abertura piriforme e no processo frontal da maxila (fissura naso-ocular - Tessier 3 atípica); osso nasal displásico e proeminente, osso ectópico proeminente na espinha anterior nasal, fissura mediana da maxila (fissura Tessier 0); hipoplasia de coronoide e côndilo mandibular à direita; mandíbula preservada à esquerda.



**Caso 28** (Fig. 17 A-C): Indivíduo do sexo feminino, nascido em 2016, de parto cesáreo com 37 semanas. Ao nascimento, peso 2.615 g (25<P<50) e estatura 49 cm (50>P>75).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G1P1A0. As idades materna e paterna eram 30 e 35 anos, respectivamente. No início da gestação, houve um episódio de sangramento leve. Não houve exposição a agentes teratogênicos. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** aos 4 meses, foi entubada por 36 dias, submetida a procedimento para traqueostomia aos 5 meses. Correção da pálpebra esquerda. Uma estrutura óssea semelhante à maxila acessória, retirada cirurgicamente, apresentava dentes molares.

**Avaliação clínica ao 1 ano e 7 meses:** peso 9,750 g (10<P<25), altura 77 cm (10<P<25) e PC 46 cm (P<50). Encefalocele frontonasal, implantação anômala de cabelos na região frontal, hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior esquerda, dermoide epibulbar à esquerda, fissura Tessier 8 e 10 à esquerda, raiz nasal larga, nariz bífido, fissura asa nasal à esquerda (Tessier 2), filtro longo, entalhe mediano no lábio, fissura de palato, hipoplasia mandibular à esquerda, anotia à esquerda, agenesia do CAE à esquerda, fístula branquial à esquerda, assimetria facial, pescoço curto, dificuldade respiratória, disfagia e cardiopatia congênita. Hemiface direita sem alterações.

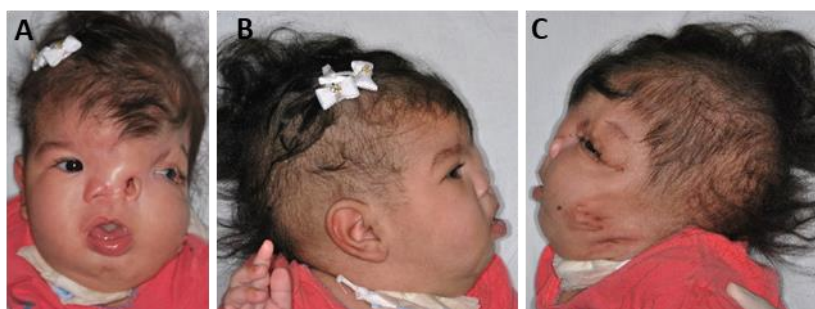
**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XX
- Ecocardiograma: comunicação inter-atrial tipo forma oval moderada; comunicações interventriculares perimembranosas múltiplas; leve dilatação do tronco pulmonar.
- TC de crânio e face: assimetria craniofacial esquerda; malformação orelha esquerda com agenesia do CAE e ausência de ossículos; ausência da asa maior do esfenóide; dismorfismo da placa lateral do etmoide; ausência da porção horizontal com hipoplasia da lâmina vertical da lâmina crivosa do etmoide à direita; alargamento da linha interocular; suturas abertas; fenda palatina.

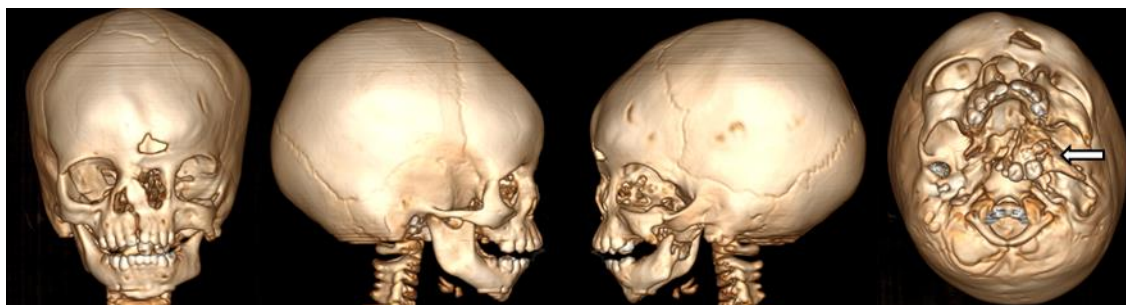


- TC de encéfalo: alteração morfoestrutural em ossos da face, sendo mais evidente à esquerda; solução de continuidade em calota craniana, em osso frontal à esquerda. Cânula oral e sonda nasal à direita.
- Sequenciamento de exoma completo: sem alterações.

**Figura 17** - Aspectos clínicos do Caso 28 (A-C: 1 e 7 meses de idade).



**Figura 18** - Reconstrução 3D de TC de crânio e face do Caso 28. Note fissura craniofacial complexa envolvendo as fissuras de Tessier 0-14, 2-12, 6, 7 e 8; osso nasal ectópico em forma de ponte conectando a pré-maxila esquerda com o osso nasal direito; estrutura anômala projetando-se para baixo no osso zigomático; sulco vertical na região da sutura zigomaticomaxilar; estrutura óssea abaixo do corpo do zigoma semelhante à maxila acessória (seta); ausência da articulação temporomandibular (ATM); hipoplasia do ramo, côndilo e processo coronoide maxilar.



**Caso 29** (Fig. 19 A-C): Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2017, de parto cesáreo com 37 semanas. Ao nascimento, peso 3.260 g ( $50 < P < 75$ ) e estatura 52 cm ( $P = 75$ ).

**Dados gestacionais e história familiar:** segundo filho de casal não consanguíneo, mãe G4P2A2. As idades materna e paterna eram 32 e 35 anos, respectivamente. Taxa glicêmica alta no início da gestação. Ultrassonografia realizada na 27ª semana de gestação mostrou fissura de lábio e micrognatia. Ao final da gestação, houve polidrâmnio. Não houve exposição a agentes teratogênicos. História familiar mostrou que o pai apresenta diastema entre os incisivos centrais superiores, sugerindo forma leve de fissura mediana.

**Antecedentes pessoais e evolução:** internado 35 dias, realizou procedimentos para traqueostomia e gastrostomia. Desenvolvimento adequado para a idade.

**Avaliação clínica aos 5 meses:** peso 7.390 g ( $10 > P > 25$ ), altura 66 cm ( $10 < P < 25$ ), PC 43 cm ( $P = 50$ ), DICI 3,2 cm ( $P > 97$ ) e DICE 8,3 cm ( $P > 97$ ). Fronte ampla, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais estreitas e oblíquas para cima, dermoide epibulbar bilateral, coloboma de nervo óptico, raiz nasal larga, fissura asa nasal esquerda (Tessier 2), fístula na base da columela, macrostomia bilateral (Tessier 7), FL unilateral direita, FP incompleta, entalhe mediano lábio, hipoplasia mandibular, microtia tipo III com agenesia do CAE à direita, ectopia de tragus à esquerda, assimetria facial, obstrução respiratória, laringomalácia, disfagia e cardiopatia congênita.

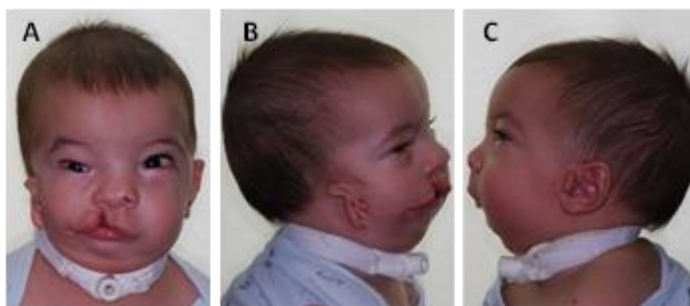
**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46,XY, qh+
- Ecocardiograma: forame oval pérvio.
- Ultrassonografia de crânio: sem alterações.
- Ultrassonografia de abdome: sem alterações.
- Ultrassonografia renal: sem alterações.
- Fundoscopia: coloboma de nervo óptico.
- TC de crânio: indefinição da placa cribiforme e da goteira olfatória.
- TC de mastoides: sinais de malformação da orelha externa e média à direita, caracterizada por esboço do pavilhão auricular externo e apêndice auricular deste lado (microtia); atresia do conduto auditivo externo; redução das

dimensões e da aeração da cavidade timpânica; fusão incudomaleolar com a posição destes ossículos na parede lateral do epítimpano; encurtamento da porção timpânica do nervo facial com conseqüente anteriorização da sua porção mastoidea.

- TC de seios da face: microssomia hemifacial à direita caracterizada por hipoplasia da face, hipoplasia unilateral do ramo mandibular, ausência do côndilo e da fossa condilar desse lado, bem como hipoplasia da musculatura regional (masseter, temporal e pterigoide) e das glândulas salivares à direita. Sinais de micrognatia/retrognatia associado a palato alto. Fenda palatina.
- RM de encéfalo: sem alterações.
- Raios X de coluna, tórax e corpo: sem alterações.

**Figura 19** - Aspectos clínicos do Caso 29 (A-C: 2 anos de idade).



**Figura 20** - Reconstrução 3D da TC de crânio do Caso 29. Note assimetria de órbitas; fissura mediana da maxila (Tessier 0); fissura labiopalatina à direita; hipoplasia do zigoma bilateral, sendo mais acentuada à direita; agenesia do ramo mandibular à direita, agenesia de processo coronoide e côndilo mandibular à direita; hipoplasia de côndilo e processo coronoide à esquerda.



**Caso 30** (Fig. 21 A-F): Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2009, de parto cesáreo a termo e em boas condições perinatais. Ao nascimento, peso 3.720 g (50>P>75) e estatura 51 cm (P=50).

**Dados gestacionais e história familiar:** terceiro filho de casal não consanguíneo, mãe G3P3A0. As idades materna e paterna eram 26 e 27 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências e sem exposição a agentes teratogênicos. Levantamento da história familiar mostrou pai com hipoplasia de face média e aparente hipotelorismo ocular, mãe com estrabismo convergente, prima materna em 1º grau com cegueira congênita e primo materno em 1º grau com hidrocefalia.

**Antecedentes pessoais e evolução:** retirada de apêndices faciais. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

**Avaliação clínica aos 3 anos:** peso 17 kg (P=90), altura 1,02 m (90>P>97), PC 52,8 cm (P<98), DICI 3,6 cm (P>97) e DICE 8,1 cm (75<P<97). Crânio grande, hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior bilateral, dermoide epibulbar à esquerda, raiz e ponte nasal largas, cisto em ponte nasal, ponta nasal larga, pólipos nasal à direita, FLP bilateral, macrostomia à esquerda (Tessier 7), hipoplasia mandibular, orelhas com baixa implantação, apêndices pré-auriculares bilateral, ectopia de tragus à esquerda, apêndice oro-auricular bilateral, assimetria facial e apêndice na região branquial.

**Reavaliação aos 11 anos:** peso 47 kg (90<P<97), altura 1,61 m (P>97), PC 59 cm (P>98), DICI 3,8 cm (P>97) e DICE 8,0 cm (25<P<50). Indivíduo com bom desenvolvimento. Retirou apêndices pré-auriculares, oro-auriculares e pólipos nasal. Indivíduo relatou a presença de incisivo central superior supranumerário na linha média (mesiodens entre dentes 11 e 21) que foi extraído.

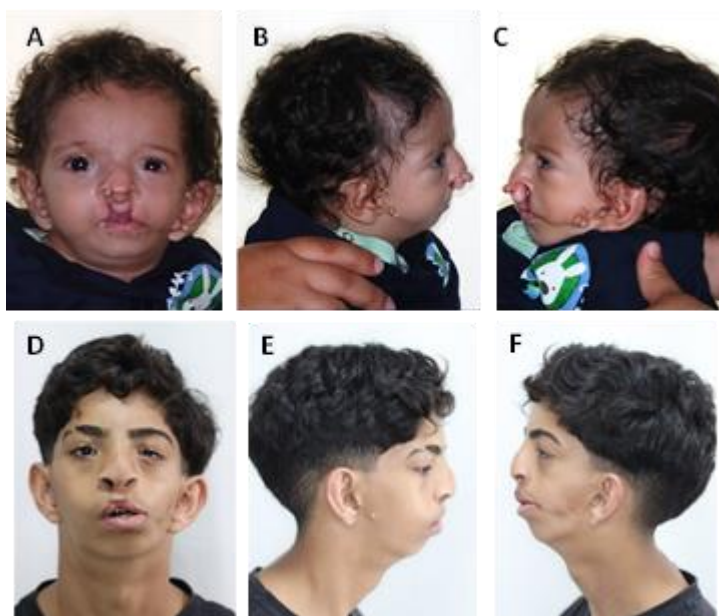
**Exames complementares:**

- Cariótipo: 46, XY
- TC de mastoides: mastoides em desenvolvimento, com velamento das poucas células observadas bilateralmente, sendo mais evidente à esquerda; pequena quantidade de material com densidade de partes moles no antro mastoideo bilateralmente; paredes laterais dos áticos íntegras; cadeias ossiculares tópicas; discreta quantidade de material com densidade de partes moles nas

cavidades timpânicas, junto às cadeias ossiculares, mais evidente à esquerda; cócleas e canais semicirculares sem alterações; condutos auditivos internos com amplitude mantida; alteração morfo-estrutural com redução volumétrica do ramo esquerdo da mandíbula, não sendo caracterizado seu côndilo.

- Raios X coluna cervical: sem alterações.
- Raios X coluna dorso-lombo-sacra: escoliose dorsal convexa para a esquerda; defeito congênito em T2-T4; pedículos íntegros; sacro e articulações sacro-ilíacas sem alterações.
- Raios X mãos: sem alterações.

**Figura 21** - Aspectos clínicos do Caso 30 (A-C: 4 meses de idade; D-F: 12 anos de idade).



**Caso 31** (Fig. 22 A-D): Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2019, de parto cesáreo com 36 semanas. Seu peso ao nascimento era 2.100g (3>P>10).

**Dados gestacionais e história familiar:** segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G2P2A0. As idades materna e paterna eram 25 e 24 anos, respectivamente. Houve um episódio de sangramento aos 2 meses. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

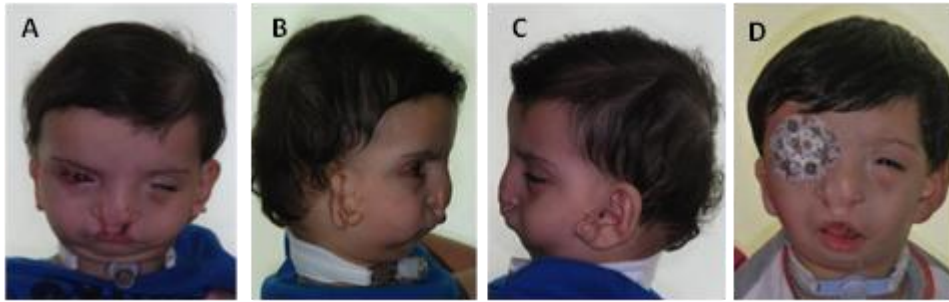
**Antecedentes pessoais e evolução:** realizou procedimentos para sonda nasogástrica e orogástrica, traqueostomia e gastrostomia. Teve 4 episódios de paradas cardiorrespiratórias.

**Avaliação clínica aos 11 meses:** braquicefalia, frontal amplo, implantação anômala de cabelo na região frontal em “V”, hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior direita, dermoide epibulbar bilateral, lagofthalmia à direita, fenda palpebral em “S” à esquerda com lagofthalmia parcial, raiz e ponte nasal largas, pólipos nasais, ponta nasal larga e bífida, entalhe na asa bilateral, hipoplasia de asa nasal bilateral, FLP bilateral, glossoptose, micrognatia, hipoplasia mandibular, microtia tipo III com agenesia do CAE à direita, tragus acessório à esquerda, apêndices pré-auriculares à direita, assimetria facial, dificuldade respiratória e cardiopatia congênita.

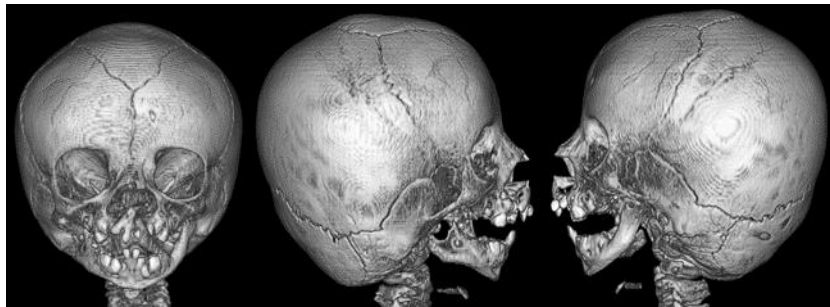
**Exames complementares:**

- Ecocardiograma: comunicação interatrial tipo *ostium secundum*; comunicação interventricular perimembranosa de via de entrada sem repercussão hemodinâmica.

**Figura 22** - Aspectos clínicos do Caso 31 (A-C: 11 meses de idade; D: 1 ano e 8 meses de idade).



**Figura 23** - Reconstrução 3D de TC de crânio do Caso 31. Note braquicefalia posicional; fissura mediana no osso nasal (Tessier 0); fissura Tessier 2 bilateral; fissura labiopalatina bilateral ampla; hipoplasia acentuada de ramo mandibular à direita; hipoplasia (mais fino) de ramo mandibular à esquerda, hipoplasia do processo coronoide à esquerda.



**Caso 32** (Fig. 24): Indivíduo do sexo feminino, nascido em 2019, de parto normal a termo. Ao nascimento, seu peso era 2.575g ( $3 < P < 10$ ) e estatura 49 cm ( $25 < P < 50$ ).

**Dados gestacionais e história familiar:** terceiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G3P3A0. As idades materna e paterna eram 28 e 33 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências e não houve exposição a agentes teratogênicos. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

**Antecedentes pessoais e evolução:** ficou internada por 22 dias com uso de sonda nasogástrica.

**Avaliação clínica aos 12 meses:** peso 11 kg ( $75 < P < 90$ ), altura 77 cm ( $75 < P < 90$ ), PC 47 cm ( $P > 50$ ), DICI 3,0 cm ( $75 < P < 97$ ). Crânio assimétrico, paralisia hemifacial à direita, aparente hipertelorismo ocular, lipodermoide à esquerda, raiz nasal larga e alta, fístula com pelos na ponte nasal, FP, diastema entre incisivos centrais superiores, macrostomia bilateral (Tessier 7), hipoplasia mandibular, microtia tipo III à direita, microtia tipo II à esquerda, apêndice pré-auricular à esquerda, apêndice oro-auricular à direita, assimetria facial, pescoço curto, cardiopatia congênita e leve atraso no desenvolvimento neuromotor.

**Exames complementares:**

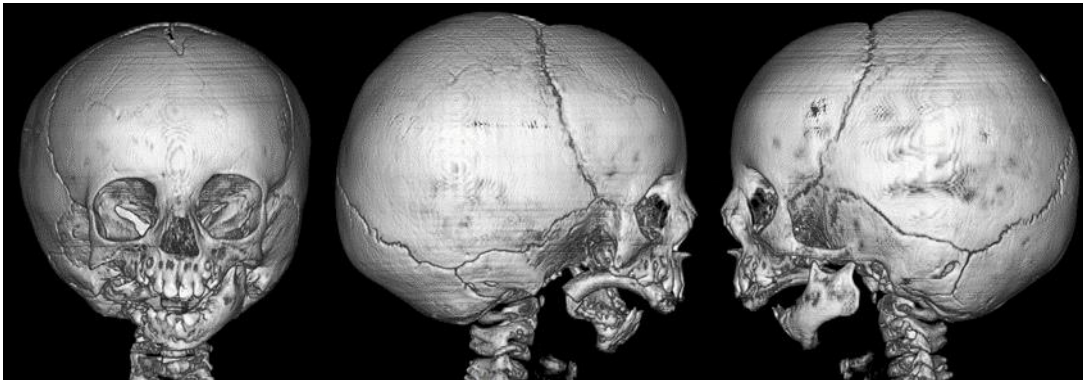
- Cariótipo: 46,XX
- Ultrassonografia transfontanelar: leve aumento do volume dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo.
- Ultrassonografia abdome total: sem alterações.
- TC de crânio: hemorragia intraventricular; dilatação dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo.
- Avaliação oftalmológica: cisto conjuntival temporal inferior no olho esquerdo; fundoscopia sem alterações.
- Ecocardiograma: comunicação interatrial sem repercussão hemodinâmica.



**Figura 24** - Aspectos clínicos do Caso 32 aos 2 anos de idade.



**Figura 25** - Reconstrução 3D de TC de crânio do Caso 32. Note espinha nasal anterior proeminente; fissura mediana do arco alveolar (Tessier 0), fissura temporozigomática (Tessier 7) à direita; hipoplasia do corpo mandibular à direita; agenesia do ramo mandibular à direita.



**Caso 33 (Fig. 26 A-F):** Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2011, de parto normal a termo. Ao nascimento, seu peso era 3.035 g ( $10 < P < 25$ ) e estatura 48 cm ( $3 > P > 10$ ).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe G1P1A0. As idades materna e paterna eram 28 e 36 anos, respectivamente. Houve um episódio de crise alérgica no início da gestação e uso de polaramine. Mãe relata contato indireto com pesticidas. História familiar mostrou tia paterna com escoliose e tio paterno com poliomielite.

**Antecedentes pessoais e evolução:** desenvolvimento neuropsicomotor normal. Comportamento hiperativo.

**Avaliação clínica aos 3 anos:** peso 11,3 kg ( $P < 3$ ), altura 85,5 cm ( $P < 3$ ), PC 45,2 cm ( $P < 2$ ), DICI 2,8 cm ( $50 < P < 75$ ) e DICE 8,0 cm ( $75 < P < 97$ ). Microcefalia, fronte ampla, aparente hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior direita, raiz e ponte nasal larga, entalhe mediano lábio, hipoplasia mandibular (acentuada à direita), microtia tipo III com agenesia do CAE à direita, atresia do CAE à esquerda, apêndice pré-auricular à esquerda, apêndice auricular na região do tragus à esquerda, assimetria facial, disfunção velofaríngea e alterações de coluna.

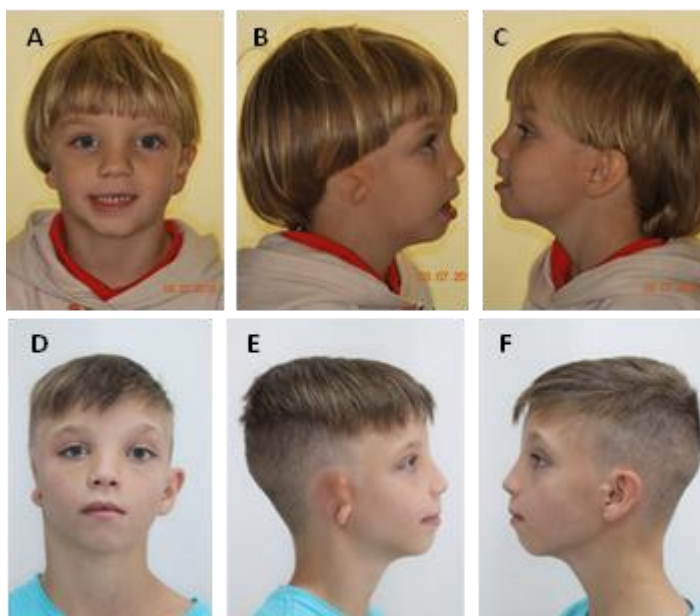
**Reavaliação aos 10 anos:** peso 24 kg ( $P < 3$ ), altura 1,27 m ( $P < 3$ ), PC 49 cm ( $P = 2$ ) e DICI 3,3 cm ( $75 < P < 97$ ). Além dos achados descritos previamente, indivíduo apresenta dificuldades de aprendizagem e comportamento hiperativo.

#### **Exames complementares:**

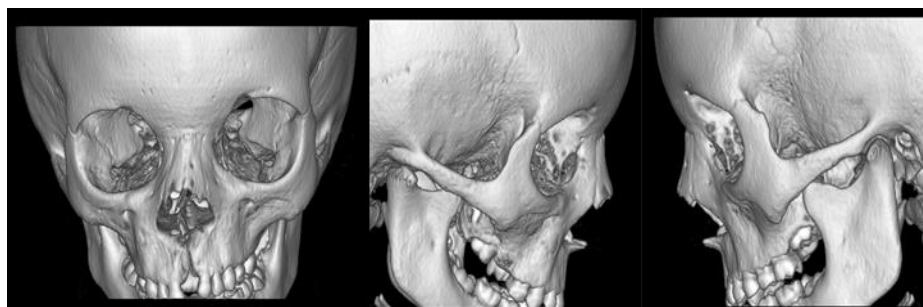
- TC de ossos temporais: mastoide direito não pneumatizado; ausência de orelha externa direita; cavidade timpânica direita reduzida; atresia do canal auditivo externo direita.
- TC de face: fissura maxilar na região mediana anterior, entre os dentes incisivos centrais superiores; discreto espessamento mucoso do seio maxilar direito, demais seios da face sem alterações; conchas nasais normais; septo nasal desviado para a direita; estruturas orbitárias com coeficiente de atenuação normais; conteúdo com atenuação de partes moles ocupando as células da mastoide à direita; cadeia ossicular da orelha direita não caracterizada.
- TC de crânio: sem alterações.

- Avaliação audiológica: perda auditiva condutiva à direita; audição à esquerda normal.
- Raios X coluna cervical: inclinação do eixo cervical à direita; defeito de fusão dos arcos posteriores.
- Raios X coluna dorsal: mínima escoliose dorsal dextroconvexa; defeito de fusão dos arcos posteriores em T1 e T2.
- Raios X coluna lombar: defeito de fusão do arco posterior em S1.
- Ultrassonografia abdome total: sem alterações.
- Ecocardiograma: sem alterações.

**Figura 26.** Aspectos clínicos do Caso 33 (A-C: 4 anos de idade; D-F: 10 anos de idade).



**Figura 27.** Reconstrução 3D de TC do Caso 33. Note fissura mediana da maxila (Tessier 0); hipoplasia do côndilo, processo coronoide e incisura mandibular à direita; agenesia do meato acústico externo à direita.



**Caso 34** (Fig. 28 A-C): Indivíduo do sexo feminino, nascido em 2020, de parto normal, com uso de fórceps, a termo. Ao nascimento, seu peso era 3.200 g ( $25 < P < 50$ ), estatura 49 cm ( $25 < P < 50$ ) e PC 35 cm ( $P > 50$ ).

**Dados gestacionais e história familiar:** primeira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe G1P1A0. As idades materna e paterna na concepção eram 20 e 31 anos, respectivamente. A gestação transcorreu sem intercorrências e não houve exposição a agentes teratogênicos. História familiar não mostrou parentes com anomalias ou características semelhantes.

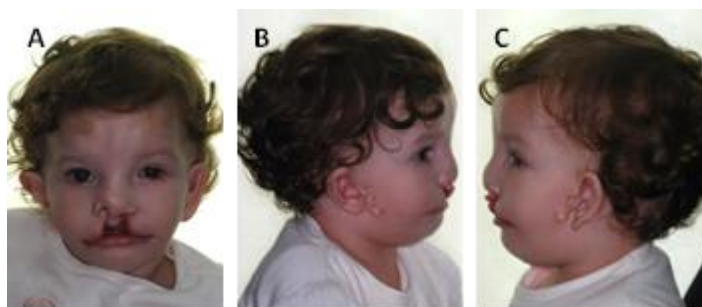
**Antecedentes pessoais e evolução:** desenvolvimento neuropsicomotor normal para a idade.

**Avaliação clínica ao 1 ano e 1 mês:** peso 10,2 kg ( $50 < P < 75$ ), altura 77 cm ( $50 < P < 75$ ), PC 44 cm ( $P < 50$ ) e DICI 3,1 cm ( $P > 97$ ). Fronte ampla, afundamento na região frontal mediana, aparente hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior à esquerda, obstrução de canal lacrimal à esquerda, epicanto, raiz e ponte nasal largas, fissura na asa nasal direita (Tessier 2), FLP bilateral (pré-forame à direita e transforame à esquerda), anquiloglossia, macrostomia bilateral (Tessier 7), hipoplasia ramo mandibular à esquerda, microtia tipo II bilateral com atresia de CAE e fundo cego, apêndices pré-auriculares bilateral, ectopia de tragus bilateral e assimetria facial.

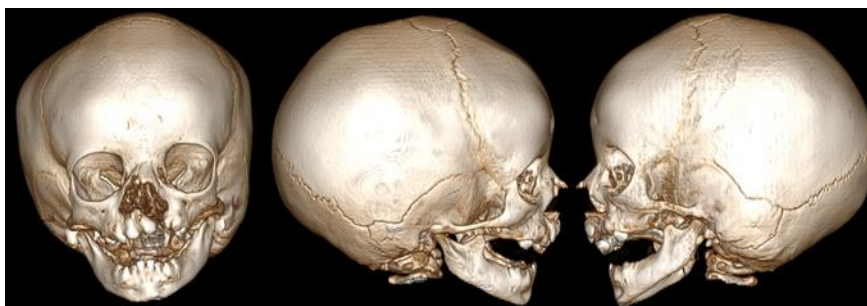
**Exames complementares:**

- Tomografia de crânio: sem alterações.
- Tomografia de face: fissura labiopalatina à esquerda estendendo-se até as regiões nasais, descontinuidade óssea de osso nasal à direita, seios frontais não desenvolvidos, e seios esfenoidais pouco desenvolvidos.
- RM de crânio: sem alterações.
- Raios X de coluna cervical: sem alterações.
- Ultrassonografia de abdome total: sem alterações.

**Figura 28** - (A-C) Aspectos clínicos do Caso 34 ao 1 ano e 2 meses de idade.



**Figura 29** - Reconstrução 3D de TC de crânio do Caso 34. Note fissura Tessier 2 à direita; osso nasal displásico e proeminente; fissura labiopalatina, hipoplasia de côndilo à direita, hipoplasia mandibular à esquerda, hipoplasia de côndilo e processo coronoide à esquerda.





## **6 DISCUSSÃO**

---





## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo contemplou 34 indivíduos com características de DFN e EOAV sobrepostas, compatíveis com o diagnóstico clínico de síndrome OAFN. Seis indivíduos da presente casuística foram publicados previamente (Casos 1, 4, 5, 7, 9 e 10) (GUION-ALMEIDA *et al.*, 1996; GUION-ALMEIDA, LOPES, 1997; GUION-ALMEIDA, 2000; GUION-ALMEIDA, MACHADO-PAULA, RICHIERI-COSTA, 2004; GUION-ALMEIDA, RICHIERI-COSTA, 2010). No entanto, os Casos 1 e 4 da presente casuística foram inicialmente descritos com o diagnóstico de DFN (GUION-ALMEIDA *et al.*, 1996) e, posteriormente considerados como síndrome OAFN (GUION-ALMEIDA, 2000). Os Casos 1 e 5, considerados como síndrome OAFN (GUION-ALMEIDA, 2000), foram posteriormente reclassificados como disgenesia frontonasal, anomalias de 1º arco faríngeo e lipoma de corpo caloso, um novo subgrupo de DFN (GUION-ALMEIDA, RICHIERI-COSTA, 2010). O Caso 10 foi inicialmente descrito como síndrome nova caracterizada por aplasia heminasal, anomalias oculares e fissuras atípicas (GUION-ALMEIDA, MACHADO-PAULA, RICHIERI-COSTA, 2004). Reavaliações clínicas e o acompanhamento desses pacientes ao longo dos anos, realizados pelos profissionais da SCGCBIM-HRAC/USP, redirecionaram ao diagnóstico mais adequado para eles, no momento, que seria o de síndrome OAFN.

Levantamento da literatura resultou em 64 indivíduos que apresentam fenótipo compatível com o diagnóstico de síndrome OAFN, incluindo alguns casos publicados com outro diagnóstico, por exemplo, casos publicados como DFN (CASTILLO *et al.*, 1983; FONTAINE *et al.*, 1983), EOAV (FLEISCHER-PETERS, 1969; GUSTAVSON, CHEN, 1985; TANNA *et al.*, 2012; GAWRYCH, JANISZEWSKA-OLSZOWSKA, CHOJNACKA, 2014), disostose mandibulofacial (TILLMAN, 1967), síndrome nova (AL-GAZALI *et al.*, 1996), e até mesmo casos sem um diagnóstico definido (ROSENSTEIN, 1971; JOOS, ANASTASSOV, 1998) (Tabela 11).

O caso número 2 de Castillo *et al.* (1983), através da descrição clínica, sugere o diagnóstico de OAFN devido à presença de dermoide epibulbar bilateral e apêndices pré-auriculares bilateral associado aos demais achados de DFN (GUION-ALMEIDA, LOPES, 1997). O caso número 2 de Fontaine *et al.* (1983), analisando as fotos e a descrição dos principais achados clínicos, sugere o diagnóstico de OAFN devido à presença de coloboma de pálpebra superior, dermoide epibulbar e orelhas displásicas

com agenesia do CAE associado aos demais achados que caracterizam a DFN (CASEY *et al.*, 1996).

Tabela 11 - Revisão de literatura e principais achados clínicos da síndrome OAFN.

	TOTAL LITERATURA <sup>a</sup>	PRESENTE ESTUDO <sup>b</sup>
<b>Sexo</b>	25M:35F	22M:12F
<b>Assimetria craniofacial</b>	58/62 (93,5%)	34/34 (100%)
<b>Hipertelorismo ocular</b>	63/64 (98,4%)	34/34 (100%)
<b>Dermoide epibulbar</b>	45/63 (71,4%)	22/34 (64,7%)
<b>Coloboma pálpebra superior</b>	33/64 (51,5%)	17/34 (50,0%)
<b>Anomalias auriculares</b>	34/64 (53,1%)	30/34 (88,2%)
<b>Apêndices pré-auriculares</b>	60/64 (93,7%)	31/34 (91,1%)
<b>Nariz bífido/largo ou com entalhe mediano</b>	62/64 (96,8%)	33/34 (97,0%)
<b>Pólipo nasal</b>	18/64 (28,1%)	8/34 (23,5%)
<b>Fissura asa nasal (1, 2)</b>	25/61 (40,9%)	19/34 (55,9%)
<b>FLP</b>	25/60 (41,6%)	34/34 (100%)
<b>Fissura mediana (0-14)</b>	20/60 (33,3%)	24/34 (70,6%)
<b>Macrostomia (7)</b>	14/60 (23,3%)	18/34 (52,3%)
<b>Oso nasal ectópico</b>	9/30 (30,0%)	8/20 (40,0%)
<b>Anomalias intracranianas</b>	32/55 (58,2%)	18/28 (64,3%)
<b>Anomalias de coluna</b>	17/50 (34,0%)	11/18 (61,1%)
<b>Cardiopatía congênita</b>	14/52 (26,9%)	6/10 (60,0%)
<b>Atraso no desenvolvimento</b>	7/40 (17,5%)	5/29 (17,2%)
<b>Casos (n)</b>	<b>TOTAL: 64</b>	<b>TOTAL: 34</b>

<sup>a</sup>TILLMAN (1967); GUPTA, GUPTA, PRASHAR (1968); FLEISCHER-PETERS (1969); ROSENSTEIN (1971); TARATETA, REBOA, BUFFONI (1978); CAREY, YONG (1981); CASTILLO *et al.* (1983); FONTAINE *et al.* (1983); GOLABI, GONZALES, EDWARDS (1983); TENCONI, HALL (1983); GUSTAVSON, CHEN (1985); MUSARELLA, YOUNG (1986); NAIDICH *et al.* (1988); TORIELLO, HIGGINS, MANN (1995); CASEY *et al.* (1996); AL-GAZALI *et al.* (1996); KENNEDY, VAUGHAN, WATSON (1998); JOOS, ANASTASSOV (1998); ISHMAEL *et al.* (2002); JOHNSON *et al.* (2005); ROMAN CORONA-RIVERA *et al.* (2007); GABBETT *et al.* (2008); ADOLPHS *et al.* (2012); TANNA *et al.* (2012); EVANS *et al.* (2013); GAWRYCH, JANISZEWSKA-OLSZOWSKA, CHOJNACKA (2014); BORUMANDI *et al.* (2015); TUNC *et al.* (2017); LEHALLE *et al.* (2018); ITO *et al.* (2019).

<sup>b</sup>Inclui casos publicados: Patient no. 5 e no. 21 em GUION-ALMEIDA *et al.* (1996); GUION-ALMEIDA, LOPES (1997); Patient 4 em GUION-ALMEIDA, MACHADO-PAULA, RICHIERI-COSTA (2004); GUION-ALMEIDA, RICHIERI-COSTA (2010).

O paciente 2 publicado por Fleischer-Peters (1969), originalmente publicado por Sitzmann e Schuch (1965), apresenta achados clínicos que caracterizam o EOAV, incluindo dermoide, hipoplasia mandibular e apêndices pré-auriculares, associado a achados que caracterizam a DFN, incluindo hipertelorismo ocular, nariz largo e bífido e a fissura na asa nasal, sugerindo o diagnóstico de OAFN (MUSARELLA, YOUNG, 1986; CASEY *et al.*, 1996). O caso publicado por Gustavson e Chen (1985) apresenta hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior e encefalocele anterior na região

nasal associado aos demais achados clínicos do EOAV, sugerindo o diagnóstico de OAFN (GABBETT *et al.*, 2008). O caso publicado por Tanna *et al.* (2012) foi descrito como um caso raro de EOAV com as fissuras Tessier 2-12 e 30. Entretanto, de acordo com a descrição clínica e imagens publicadas, o indivíduo apresenta aparente hipertelorismo ocular e nariz largo e bífido, achados clínicos que fazem parte da DFN, sugerindo o diagnóstico de síndrome OAFN e, portanto, foi incluído na Tabela 11. O caso publicado por Gawrych, Janiszewska-Olszowska e Chojnacka (2014), com o diagnóstico de EOAV, apresenta coloboma de pálpebra superior, dermoide epibulbar, fissura de lábio e palato bilateral, hipoplasia mandibular, microtia, apêndices pré-auriculares, pescoço curto e anomalias de coluna vertebral. Além desses achados do EOAV, o indivíduo apresenta aparente hipertelorismo ocular, pólipos nasais e fissura na asa nasal, achados característicos da síndrome OAFN (LEHALLE *et al.*, 2018). O caso número 1 de Tillman (1967), descrito com o diagnóstico de disostose mandibulofacial, sugere o diagnóstico de OAFN devido à presença de implantação anômala de cabelos na fronte, encefalocele frontal, hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior, raiz nasal larga, fissura na asa nasal, macrostomia (fissura Tessier 7), apêndices pré-auriculares e oro-auriculares (EVANS *et al.*, 2013). Al-Gazali *et al.* (1996) descreveram um caso como uma possível síndrome nova, caracterizada por fissuras craniofaciais raras, dermoide, hipoplasia de corpo caloso e múltiplos apêndices. A descrição clínica e imagens do paciente sugere o diagnóstico de OAFN devido à presença de hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar, nariz largo, pólipos nasais, fissura na asa nasal, grande falha óssea mediana na maxila, macrostomia, apêndices pré-auriculares e oro-auriculares, assimetria facial e agenesia parcial de corpo caloso (GABBETT *et al.*, 2008). O caso publicado por Rosenstein (1971), embora não tenha uma descrição clínica completa, ao analisar as imagens do indivíduo, podemos observar hipertelorismo ocular, dermoide, nariz bífido, orelhas displásicas e apêndice pré-auricular, achados clínicos que direcionam ao diagnóstico de OAFN, conforme sugerido anteriormente por Sedano e Gorlin (1988). O caso número 2 descrito por Joos e Anastassov (1998), sem nenhum diagnóstico, apresenta hipertelorismo ocular, as fissuras Tessier 0-14 e 2-12 no tecido mole, as fissuras Tessier 6, 7 e 8 no tecido ósseo, nariz bífido, hipoplasia mandibular, microtia e apêndices pré-auriculares, achados clínicos que sugerem o diagnóstico de OAFN.

Além disso, alguns casos encontrados na literatura, incluindo casos já citados em artigos sobre a síndrome OAFN, possuem achados clínicos que sugerem o

diagnóstico de OAFN, porém são inconclusivos devido à falta de informações e/ou imagens e, portanto, não foram incluídos na Tabela 11. Seguindo a ordem cronológica, o primeiro artigo seria o de Cohen Jr. (1971), onde foram descritos casos com ano/microftalmia unilateral e suas variantes associadas a anomalias de primeiro e segundo arcos faríngeos. O caso 1 de Cohen Jr. (1971) já foi citado e considerado como um caso de OAFN por diversos autores (MUSARELLA, YOUNG, 1986; CASEY *et al.*, 1996; EVANS *et al.*, 2013) devido ao aparente hipertelorismo ocular, provavelmente decorrente da anoftalmia clínica, nariz com ponta nasal bífida e demais achados característicos do EOAV. O caso 4 do mesmo artigo apresenta aparente hipertelorismo ocular, raiz e ponte nasal largas, um entalhe na asa nasal à direita e achados que fazem parte do EOAV. Embora os casos 1 e 4 apresentem achados que fazem parte da síndrome OAFN, a presença de deficiência intelectual grave em ambos os casos, associado ao padrão craniofacial do caso 1, sugere que, na verdade, eles façam parte de uma condição distinta apesar da sobreposição clínica. Rodríguez, Palacios e Lapunzina (1993) descreveram uma série de casos com EOAV e anomalias de coluna severas. Dentre esses, o caso 3 possui alguns achados que merecem uma atenção maior, incluindo aparente hipertelorismo ocular, nariz com raiz e base nasal larga, hipoplasia mandibular, microtia, apêndices pré-auriculares e oro-auriculares, além de cardiopatia congênita e anomalias de coluna. Este caso já foi citado por outros autores que sugeriram o diagnóstico de OAFN, porém não chegaram a uma conclusão devido à ausência da descrição dos achados da DFN (CASEY *et al.*, 1996). Van Meter e Weaver (1996) publicaram dois casos com achados clínicos do EOAV e da síndrome CHARGE sobrepostos. O caso 2 apresenta diversos achados de OAFN, incluindo hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra, microtia, apêndice pré-auricular e oro-auricular, assimetria facial e anomalia de coluna cervical. Além desses, microftalmia, aplasia heminasal, atresia de coanas, cardiopatia congênita e “dimple” sacral, também foram observados, sendo que alguns fazem parte do acrônimo CHARGE, como atresia de coanas e cardiopatia congênita. Aplasia heminasal é um achado raro e, segundo os autores, não foi descrito em EOAV e tampouco em CHARGE (VAN METER; WEAVER, 1996). Apesar das semelhanças, esse caso provavelmente apresenta uma condição distinta de EOAV, CHARGE e de OAFN. Witters *et al.* (2001) descreveram um caso com o diagnóstico pré-natal de EOAV associado a fissuras raras da face. Além dos achados clássicos de EOAV, as fissuras de Tessier 2 e 7 foram descritas. Segundo os autores, a fissura Tessier 7 faz parte do EOAV, ao

contrário da fissura Tessier 2 que não havia sido descrita até o momento no EOAV. Essa fissura corresponde a fissura de asa nasal e, nesse caso, está associada a implantação de cabelos anômala em “V” (*widow’s peak*) e aparente hipertelorismo ocular, caracterizando a displasia frontonasal, de acordo com a definição de Sedano *et al.* (1970). A sobreposição de DFN e EOAV nesse caso sugere o diagnóstico de OAFN, apesar de inconclusivo pela falta da descrição dos achados da DFN, considerados apenas pelas figuras do artigo. Guion-Almeida e Richieri-Costa (2006) publicaram um caso com displasia frontonasal, anomalias de 1º arco faríngeo, cardiopatia congênita e anomalias graves de sistema nervoso central, sugerindo uma nova síndrome com padrão de herança autossômico recessivo. Segundo os autores, o principal diagnóstico diferencial é a síndrome OAFN, devido ao acometimento dos mesmos campos de desenvolvimento, entretanto, era possível distinguir o caso apresentado pelos achados clínicos e, principalmente, pelas alterações do sistema nervoso central (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 2006). Embora isso tenha sido enfatizado no artigo, alguns autores acreditam que o diagnóstico mais adequado para esse caso seria OAFN (EVANS *et al.*, 2013; TUNC *et al.*, 2017). De fato, o caso publicado por Guion-Almeida e Richieri-Costa (2006) tem vários achados clínicos em comum com a síndrome OAFN, envolvendo os mesmos campos de desenvolvimento, mas existem alguns pontos que permitem descartar esse diagnóstico. O primeiro seria a microtia à esquerda, que apresenta um padrão muito diferente das anomalias auriculares observadas nos demais casos da síndrome OAFN descritos até o momento (GABBETT *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018). O segundo seriam as anomalias de sistema nervoso central (SNC) muito graves, diferente das anomalias intracranianas frequentemente observadas na síndrome OAFN, caracterizada principalmente por lipomas de linha média e alterações de corpo caloso (NAIDICH *et al.*, 1988; GABBETT *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2013; TUNC *et al.*, 2017). O último, e talvez principal, é o modelo de herança autossômico recessivo. Até o momento, todos os casos da síndrome OAFN são esporádicos, com exceção dos casos publicados por Golabi, Gonzales e Edwards (1983), onde a recorrência em irmãos, filhos de mãe diabética, sugere a herança autossômica recessiva, embora o fator ambiental não possa ser descartado. Além disso, a análise estatística realizada por Gabbett *et al.* (2008) mostra que a herança autossômica recessiva seja improvável para a síndrome OAFN. Diante disso, podemos concluir que o caso descrito por Guion-Almeida e Richieri-Costa (2006), apesar das semelhanças, seja uma provável

síndrome nova. Guimiot *et al.* (2009) descreveram 5 fetos com hamartoma do diencéfalo. Os principais achados clínicos incluem ano/microftalmia, FLP, orelhas displásicas com a presença de apêndices pré-auriculares, em alguns casos, assimetria facial e hipoplasia mandibular. Como o exame molecular do gene *GLI3* não apresentou variantes patogênicas, foi sugerido uma síndrome nova, distinta da síndrome de Pallister-Hall. Pela revisão de literatura realizada por Lehalle *et al.* (2018), foi sugerido que o diagnóstico mais adequado para esses casos fosse a síndrome OAFN, devido a sobreposição dos achados de DFN e EOAV, além da evidente assimetria facial e hipoplasia mandibular. A justificativa para reclassificar esses casos é a raridade do hamartoma descrito e o pequeno número de casos com OAFN publicados (LEHALLE *et al.*, 2018). Em tese, a sobreposição de achados clínicos de DFN e EOAV está presente em todos os cinco fetos descritos por Guimiot *et al.* (2009), o que nos leva a pensar no diagnóstico de OAFN, no entanto, as alterações de sistema nervoso são diferentes das descritas até o momento, chegando ao mesmo impasse a respeito do caso de Guion-Almeida e Richieri-Costa (2006), no qual a exclusão de uma hipótese diagnóstica foi justificada através da avaliação do SNC.

Além de todos os casos revisados até aqui, existem artigos onde é possível observar imagens de indivíduos que possuem achados clínicos sugestivos da síndrome OAFN, mas que não possuem uma descrição clínica individual pois não era o objetivo do artigo, como nos artigos de Ortiz-Monasterio, del Campo e Dimopulos (1987) e de Allam *et al.* (2011). O caso de Ortiz-Monasterio, del Campo e Dimopulos foi citado por Guion-Almeida e Richieri-Costa (2010) que sugeriram o mesmo diagnóstico dos dois casos publicados por eles, um subtipo de DFN distinto de OAFN. Os casos presentes no artigo de Allam *et al.* (2011), na figura 12 ao centro e à direita, possuem achados clínicos que sugerem OAFN, principalmente pela sobreposição de DFN com o EOAV, e não foram citados por outros artigos sobre OAFN até o momento.

Comparação dos dados clínicos dos indivíduos da presente casuística com aqueles dos indivíduos descritos na literatura, com o diagnóstico bem estabelecido de síndrome OAFN, foram apresentados na Tabela 11.

Os principais achados clínicos do presente estudo incluem assimetria facial (100%), caracterizada principalmente pela hipoplasia mandibular, hipertelorismo ocular (100%), raiz e ponte nasal larga (94,1%), e apêndices pré-auriculares (91,1%). Esses resultados são similares aos observados na literatura (Tabela 11) e estão de acordo com os critérios diagnósticos propostos por Lehalle *et al.* (2018), no qual a

assimetria facial, o hipertelorismo ocular, apêndices pré-auriculares e/ou anomalias de orelha são classificados como obrigatórios para o diagnóstico da síndrome OAFN. O nariz com raiz e ponte nasal larga, sendo bífido em casos mais graves, embora não seja um achado obrigatório, apresenta uma alta frequência (94,1%) e é considerado como um achado maior nos critérios propostos, dentro do fenótipo da DFN (LEHALLE *et al.*, 2018).

As anomalias de orelha no presente estudo (88,2%) são mais frequentes quando comparadas a literatura (53,1%) (EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018). Uma possível justificativa para essa diferença envolve a maneira como os termos “orelhas displásicas” e “microtia” foram utilizados. No presente estudo, as anomalias de orelha foram classificadas de acordo com Hunter *et al.* (2009) e abrangem desde alterações menores na orelha como hélices simplificados e orelhas posteriorizadas até casos em que a ausência ou não caracterização de uma ou mais estruturas da orelha foram classificadas como microtia tipo I, II, III ou IV (anotia). Diante disso, observamos que a literatura não segue o mesmo padrão de classificação, havendo casos em que as anomalias de orelha são descritas apenas como “microtia”, e isso sugere que casos com alterações estruturais menores não foram consideradas ou avaliadas, e outros casos nos quais as orelhas não são descritas e/ou não possuem imagens que permitam realizar a avaliação.

A fissura labiopalatina, presente em todos os casos se considerarmos a fissura de lábio mediana, não deve ser considerada como um dos principais achados clínicos da síndrome OAFN devido ao viés amostral, uma vez que este estudo foi realizado no HRAC/USP, onde indivíduos com anomalias craniofaciais de todas as regiões do Brasil são encaminhados para a reabilitação, sendo que a anomalia craniofacial mais comum é fissura labiopalatina. Outras diferenças observadas no presente estudo incluem as fissuras medianas (70,6%) e a fissura lateral ou macrostomia (52,3%). A frequência desses achados é maior que a da literatura (35,0% e 23,3%, respectivamente), e isso justifica-se pelo mesmo viés amostral observado na frequência das fissuras labiopalatinas. A fissura de asa nasal (56%), especialmente a fissura Tessier 2, apresenta uma alta frequência no presente estudo dentre as fissuras raras da face, sendo também observada frequentemente na literatura (41%). Outras fissuras raras, tais como as fissuras Tessier 1-13, 3, 4, 5, 6, 8, 10 e 30, embora com frequência relativamente baixa, foram observadas no presente estudo (Tabelas 1 e 5).

As anomalias extracranianas, de modo geral, estão mais frequentes que o descrito na literatura. Na literatura, cardiopatias congênitas representam a principal anomalia extracraniana na síndrome OAFN, presente em 44% dos casos, e sua ocorrência é maior que a observada no EOAV (EVANS *et al.*, 2013). No presente estudo, cardiopatias congênitas estão presentes em 60% dos casos, no entanto, apenas 10 indivíduos realizaram exames cardiológicos. O mesmo ocorre quando analisamos as anomalias de coluna vertebral, presentes em 61,1% dos casos, porém apenas 18 indivíduos foram avaliados, resultando em frequências maiores que o encontrado na literatura (EVANS *et al.*, 2013). Essa pequena diferença pode ser justificada devido ao critério utilizado para considerar quando essas anomalias estão presentes ou ausentes. No presente estudo, apenas os indivíduos que realizaram exames complementares para avaliar essas anomalias foram considerados. Diante disso, os resultados obtidos no estudo certamente não representam a verdadeira incidência dessas anomalias extracranianas, uma vez que nem todos os indivíduos foram beneficiados por exames complementares como ecocardiogramas, ultrassonografias e radiografias. O mesmo pode ser observado na literatura, principalmente em artigos mais antigos, onde as anomalias extracranianas eram avaliadas apenas através do exame físico.

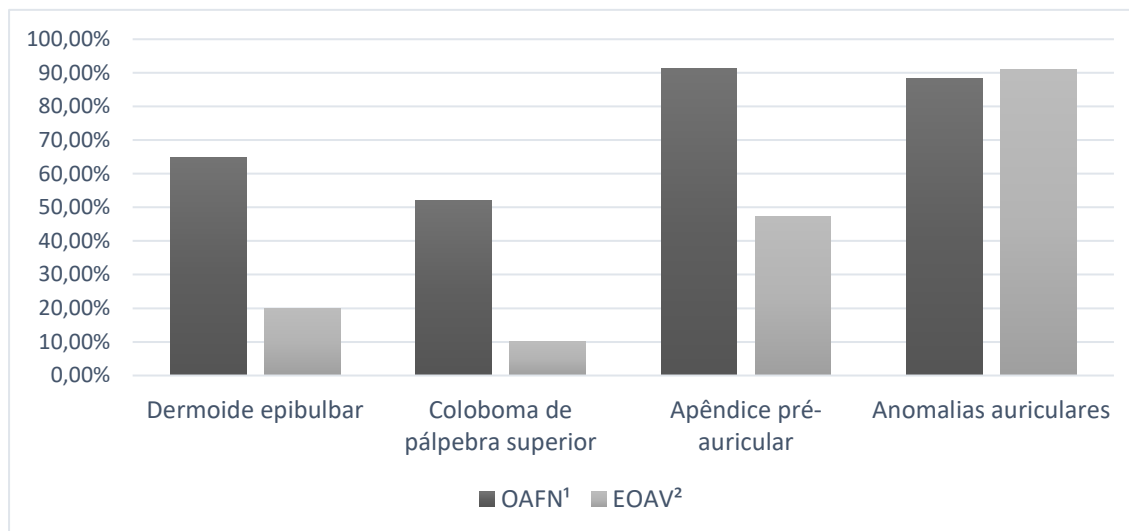
A frequência dos achados clínicos na síndrome OAFN geralmente é comparada com as duas principais condições que, quando sobrepostas, caracterizam a síndrome, ou seja, DFN e EOAV. O principal propósito dessa comparação é verificar os achados clínicos mais frequentes e, diante disso, justificar que a síndrome OAFN não é apenas um subgrupo e que deve ser considerada uma condição distinta tanto da DFN quanto do EOAV, de acordo com a literatura (CASEY *et al.*, 1996; GABBETT *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2013). No presente estudo, dermoide epibulbar (64,7%) e coloboma de pálpebra superior (50%) mostraram uma frequência maior a observada em casos de EOAV, 20% e 10%, respectivamente (Gráfico 1) (ROLLNICK *et al.*, 1987; TASSE *et al.*, 2005; BARISIC *et al.*, 2014). A frequência de apêndices pré-auriculares (91,2%) no presente estudo também foi maior, observada em aproximadamente 50% dos casos com EOAV (BARISIC *et al.*, 2014). Esses resultados são similares aos observados na literatura e corroboram para a classificação da síndrome OAFN como uma condição distinta do EOAV (GABBETT *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2013).

Em relação aos achados clínicos que fazem parte da DFN, as frequências do hipertelorismo ocular e da fissura mediana (Tessier 0-14) observadas no presente



estudo não mostraram diferenças quando comparadas ao descrito na literatura (Gráfico 2) (GUION-ALMEIDA *et al.*, 1996; WU, VARGEVIK, SLAVOTINEK, 2007).

Gráfico 1 – Frequências de achados clínicos em OAFN vs EOAV

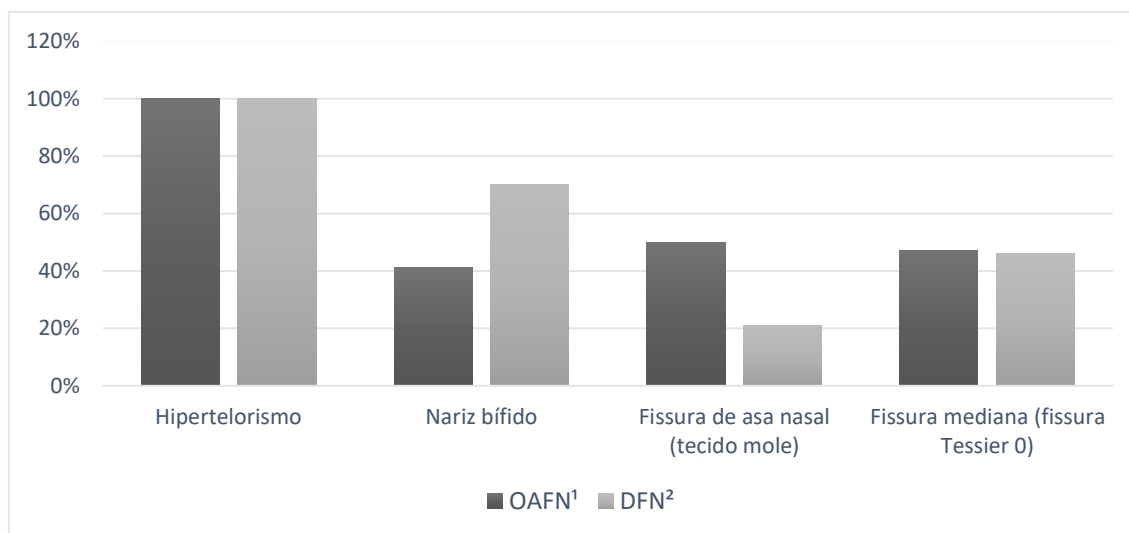


<sup>1</sup>Presente estudo; <sup>2</sup>Rollnick *et al.* (1987)\*, Tasse *et al.* (2005)\*, Barisic *et al.* (2014).

\*Subgrupo 1 não foi considerado pois trata-se de microtia isolada.

Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 2 – Frequências de achados clínicos em OAFN vs DFN



<sup>1</sup>Presente estudo; <sup>2</sup>Guion-Almeida *et al.* (1996), Wu, Vargevik e Slavotinek (2007).

Fonte: Elaborado pelo autor

As principais diferenças nos achados clínicos da DFN foram as frequências da fissura de asa nasal, observada em 50% dos indivíduos do presente estudo e em 21% de indivíduos com DFN, e do nariz bífido, observado em 41% no presente estudo e em 70% na DFN (GUION-ALMEIDA *et al.*, 1996; WU, VARGEVIK, SLAVOTINEK,

2007). Entretanto, essa comparação pode estar subestimada devido à ausência de estudos com grande número amostral avaliando os achados clínicos da DFN. Outra falha dessa comparação justifica-se pela inclusão de dois pacientes do presente estudo (Caso 1 e 4) na revisão de casos com DFN publicada por Guion-Almeida *et al.* (1996).

O osso nasal ectópico apresenta frequência similar ao esperado, de acordo com a literatura (EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018). A revisão de casos e investigação radiológica realizada por Evans *et al.* (2013) concluiu que o osso nasal ectópico é um achado extremamente característico da síndrome OAFN, além de ser exclusivo da síndrome, até o momento. A frequência desse achado na literatura é de aproximadamente 30% (LEHALLE *et al.*, 2018). Provavelmente, essa frequência é justificada pelo fato de que grande parte dos casos da literatura foram reportados antes que a relevância clínica do osso ectópico fosse enfatizada (EVANS *et al.* 2013) e, mesmo após isso, não são todos os indivíduos e serviços especializados que têm recursos para realizar os exames, tornando o osso nasal ectópico menos frequente que o esperado. Infelizmente, essa escassez de exames de imagem é um fator que justifica a frequência dos achados radiológicos no presente estudo. Dos 20 indivíduos submetidos à TC, oito (40%) deles possuem o osso nasal ectópico, variando desde projeções ósseas da espinha nasal anterior e do osso nasal até pontes ósseas completas conectando o osso nasal com a maxila. Essa variabilidade clínica também foi observada por Evans *et al.* (2013) que sugeriram, conforme o número de casos descritos aumente, a possibilidade de estabelecer uma relação entre o fenótipo e o grau de severidade com o tipo de ossificação do osso nasal.

Após essa extensa revisão da literatura, é possível observar que a síndrome OAFN apresenta um fenótipo variável, o que sugere uma heterogeneidade clínica que pode variar de grau leve à grave dentro de um espectro ou até mesmo representar diferentes grupos dentro da mesma síndrome. Diante disso, para melhor compreensão, os casos do presente estudo serão agrupados e discutidos a seguir, visando enfatizar os achados clínicos em comum, comentar sobre os possíveis diagnósticos diferenciais e comparar com os casos descritos na literatura. Os seguintes grupos foram formados de acordo com as semelhanças fenotípicas dos casos:

- Grupo 1 - OAFN clássico: Casos 9, 11, 15, 17, 19, 24, 32, 33, 34
- Grupo 2 - Complexo unilateral: Casos 4, 7, 10, 12 e 28

- Grupo 3 - Fissura de asa nasal + lipoma de corpo caloso: Casos 1 e 5
- Grupo 4 - Fissura de asa nasal + lipoma de corpo caloso + outras anomalias: Casos 13, 21, 25, 26 e 27
- Grupo 5 - Sobreposto à síndrome de Pai: Casos 14 e 18
- Grupo 6 - Sobreposto à DMF: Casos 2, 3, 6 e 8
- Grupo 7 - Casos diversos: Casos 16, 20, 22, 23, 29, 30 e 31

Utilizando o critério de Lehalle *et al.* (2018) como base, alguns casos do presente estudo apresentaram a forma clássica da OAFN, onde os achados clínicos mais característicos estão presentes, os indivíduos são afetados bilateralmente, e variam de grau leve a severo. Esse grupo de indivíduos, aqui denominado de Grupo 1, é composto pelos Casos 9, 11, 15, 17, 19, 24, 32, 33 e 34.

Os Casos 9, 15, 17 e 33 podem ser classificados como a forma clássica de grau leve. O Caso 9 parece ser o melhor exemplo da casuística para representar a síndrome OAFN, pois preenche todos os critérios propostos e possui as principais características de EOAV e DFN sobrepostas. Ele apresenta hipertelorismo ocular, dermoide à esquerda, ponta nasal bífida, fissura mediana (Tessier 0), macrostomia (Tessier 7), orelhas proeminentes com hélices simplificados, apêndices pré-auriculares, além de assimetria facial resultante de hipoplasia mandibular e sistema nervoso central sem alterações. Apesar de não possuir exame de imagem que permitisse avaliar a presença do osso nasal ectópico, o fenótipo observado neste caso não gera dúvidas quanto ao seu diagnóstico.

Os Casos 15 e 17, ainda que considerados leves, apresentam fissuras raras na região ocular. O Caso 15 possui, além da característica fissura mediana (Tessier 0), a fissura Tessier 8, considerada uma das fissuras raras com menor prevalência (KALANTAR-HORMOZI *et al.*, 2017). O Caso 17 apresenta, além do entalhe mediano no lábio superior e no alvéolo dentário (Tessier 0), a fissura Tessier 10, uma fissura que estende do coloboma de pálpebra superior e afeta o terço médio da sobrancelha, dividindo-a em duas partes. A ocorrência dessas fissuras raras, embora com frequência baixa no Grupo 1, poderia estar associada ao espectro clínico da síndrome OAFN, assim como as fissuras Tessier 0-14, 2-12 e 7 que parecem fazer parte do fenótipo da síndrome.

O Caso 33 trata-se de um caso extremamente leve, mas que, diante uma avaliação clínica detalhada e o seguimento do caso, acabou preenchendo os critérios

diagnósticos propostos. Inicialmente, foi sugerida a hipótese diagnóstica de EOAV devido sua microtia e discreta assimetria facial. Com a revisão do caso e reavaliação presencial, junto ao auxílio de exames de imagem, alguns achados como o aumento da distância intercantal interna, o coloboma de pálpebra superior e a fissura mediana da maxila (Tessier 0), avaliada através de uma TC, direcionaram este caso para o diagnóstico mais adequado que seria a síndrome OAFN.

Assim como o Caso 33, os Casos 32 e 34 são indivíduos em que as características de EOAV são mais evidentes que as da DFN. O Caso 32, embora seja mais acometido que o 33, trata-se de um caso leve que, na avaliação inicial, sugeriu a hipótese diagnóstica de EOAV devido à presença de dermoide, macrostomia bilateral (fissura Tessier 7), microtia, apêndices pré-auriculares e assimetria facial. No entanto, com uma avaliação mais detalhada, foi possível observar um aumento na distância intercantal interna, uma fístula mediana com pelos na ponte nasal e diastema entre os incisivos centrais superiores, achados que indicam alterações de linha média. Por esses motivos, a realização de uma TC foi fundamental para elucidar o caso, pois revelou a presença de uma fissura mediana da maxila (Tessier 0), direcionando o caso para o diagnóstico de síndrome OAFN. O Caso 34, considerando o quadro como um todo, pode ser considerado o mais grave entre demais casos em que as características faciais do EOAV predominam devido à presença da fissura labiopalatina bilateral, a amplitude da macrostomia e a microtia bilateral. A presença da macrostomia bilateral (Tessier 7), microtia tipo II bilateral, ectopia de tragus, apêndices pré-auriculares e assimetria facial são achados que fazem parte do EOAV. Em adição, o hipertelorismo ocular e a fissura na asa nasal (Tessier 2), achados da DFN, direcionaram o caso para o diagnóstico de síndrome OAFN. Na literatura, é possível encontrar casos descritos como EOAV que, devido ao envolvimento da linha média e do processo frontonasal, sugerem o diagnóstico de OAFN (TENCONI, HALL, 1983; GUSTAVSON, CHEN, 1985; TANNA *et al.*, 2012; GAWRYCH, ANISZEWSKA-OLSZOWSKA, CHOJNACKA, 2014).

Ainda analisando os casos que representam a forma clássica da síndrome OAFN, alguns apresentam a predominância de achados clínicos da DFN. Os Casos 11, 19 e 24 apresentam maior envolvimento da linha média craniofacial quando comparados aos demais deste grupo. Esses três casos apresentam alterações no processo frontonasal que resultaram em fissuras muito amplas e no conseqüente deslocamento das estruturas anatômicas da face, levando a fenótipos faciais mais

graves que os apresentados nos Casos 32, 33 e 34. O Caso 11, apesar de não apresentar a fissura mediana (Tessier 0-14), possui as fissuras Tessier 1-13 e 2-12 muito amplas, resultando no hipertelorismo ocular acentuado e em nariz aparentemente bífido devido ao grande deslocamento da asa nasal esquerda. Esses achados, característicos da DFN, associado a apêndices pré-auriculares e assimetria mandibular, direcionou o caso para o diagnóstico clínico de OAFN. Os Casos 19 e 24 apresentam a linha média comprometida pela fissura mediana (Tessier 0), resultando em hipertelorismo ocular acentuado e nariz bífido. O Caso 19, apresenta as fissuras Tessier 1-13, 2-12 e 3-11 à esquerda, que resultaram em uma fissura complexa e ampla, além da fissura Tessier 7. Em adição, o Caso 19 apresentou lipoma de corpo caloso, o que se sobrepõe ao Grupo 4, entretanto, em razão da presença de outras anomalias e importante envolvimento da linha média foi designado para este grupo clássico. O Caso 24, assim como o 19, é considerado grave, apresentando hipertelorismo ocular acentuado, nariz completamente bífido, fissura na asa nasal estendendo-se para a região craniana bilateralmente (Tessier 2-12) e a fissura mediana de lábio (Tessier 0), achados clínicos muito característicos da DFN (SEDANO *et al.*, 1970; SEDANO, GORLIN, 1988). No entanto, a presença de achados do EOAV incluindo dermoide epibulbar, apêndices pré-auriculares e assimetria facial com hipoplasia mandibular, sugerem o diagnóstico clínico de síndrome OAFN. Alguns exemplos de OAFN na literatura onde os achados da DFN predominam foram descritos por Gupta, Gupta e Prashar (1968), Fontaine *et al.* (1983), Naidich *et al.* (1988) e Toriello, Higgins e Mann (1995). Outro aspecto interessante observado nos Casos 11 e 19 é que o comprometimento das anomalias é predominante em uma das hemifaces, o que poderia classificá-los como unilaterais. Todavia, o Caso 11 apresenta um pequeno apêndice pré-auricular na contralateral, enquanto o 19, devido a amplitude da fissura complexa e da encefalocele frontal, apresenta um desvio das estruturas que resultou no deslocamento de sua narina e olho direito, além da hipoplasia do osso nasal direito, afetando o lado contralateral.

Ainda sobre os Casos 11, 19 e 24, é importante ressaltar a presença do osso nasal ectópico em todos eles, um achado extremamente relevante da síndrome OAFN (EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018), reforçando o diagnóstico clínico e sugerindo que estes casos representam a forma clássica da síndrome.

Ao contrário dos casos do presente estudo e da literatura discutidos até o momento, existe um grupo que, apesar de apresentarem achados clínicos que

sobrepõem com os demais grupos, é composto apenas por casos que apresentam envolvimento unilateral da face, de modo que uma hemiface é totalmente preservada, designado como Grupo 2, composto pelos Casos 4, 7, 10, 12 e 28.

O Caso 4, publicado em Guion-Almeida *et al.* (1996) como “Patient no. 5”, apresenta um conjunto de fissuras raras amplas e complexas afetando sua hemiface direita. As demais anomalias presentes envolvem a linha média, a região ocular e auricular, e são observadas apenas na hemiface direita. Esse é um caso grave e poderia estar no Grupo 1, com o predomínio da DFN (Casos 11, 19 e 24), se não fosse afetado apenas unilateralmente. Além disso, as fissuras complexas presentes neste caso são mais graves que os demais casos do Grupo 1 (Casos 9, 11, 15, 17, 19, 24, 32, 33 e 34). Ainda, o Caso 4 apresenta encefalocele basal esfenoidal, resultante de falha no osso esfenóide na lateral afetada, DFN acentuada e assimetria craniana. O Caso 7, publicado em Guion-Almeida e Lopes (1997) com o diagnóstico de OAFN, apresenta fissura na asa nasal e lipoma associado a anomalias oculares, sobrepondo o Grupo 4 (Casos 13, 18, 19, 21, 25, 26 e 27), porém apresenta apenas uma hemiface afetada.

O Caso 10, publicado em Guion-Almeida, Machado-Paula e Richieri-Costa (2004) como “Patient 4”, apresenta um achado não observado até o momento, a aplasia heminasal. A associação de anomalia ocular com anomalias de 1º arco faríngeo do presente caso é compatível com o observado no EOAV (ROLLNICK *et al.*, 1987; BARISIC *et al.*, 2014). A presença de aplasia heminasal nesse caso gerou dúvidas se este não poderia fazer parte de um grupo caracterizado por fissura raras, anomalias oculares, aplasia heminasal e anomalias de SNC, descrito por Guion-Almeida e Richieri-Costa (1999), ampliando o espectro fenotípico. A aplasia heminasal é uma anomalia que varia desde a hipoplasia acentuada de uma narina até a arrinia, a ausência completa do nariz (TESSIER; CIMINELLO; WOLFE, 2009). Sua ocorrência pode ser isolada ou associada a outras anomalias, podendo ocorrer também em síndromes reconhecidas (HANSEN *et al.*, 1996; GUION-ALMEIDA, RICHIERI-COSTA, 1999; GUION-ALMEIDA, MACHADO-PAULA, RICHIERI-COSTA, 2004; RAHIMOV *et al.*, 2006; TESSIER, CIMINELLO, WOLFE, 2009; GORDON *et al.*, 2017). Segundo Tessier (1976), a aplasia heminasal, narinas supranumerárias e a ocorrência de probóscides podem representar diferentes graus do mesmo defeito e estarem associados com a ocorrência da fissura Tessier 2. Considerando essa hipótese, ao avaliar o fenótipo como um todo apresentado pelo Caso 10, ele preenche o critério

diagnóstico proposto por Lehalle *et al.* (2018), apesar de ser um caso atípico de OAFN. No entanto, no estágio atual do delineamento sindrômico, não é possível descartar a possibilidade de uma condição distinta, conforme sugerido por Guion-Almeida, Machado-Paula e Richieri-Costa (2004).

O Caso 12, assim como o 7 e 10, apresenta anomalia ocular associada a anomalias de 1º e 2º arco faríngeos. Esse caso apresenta, ainda, acentuada assimetria facial resultante de hipoplasia mandibular à esquerda. O aparente hipertelorismo ocular e o nariz com a ponta nasal bífida indicam comprometimento da linha média. A narina esquerda é hipoplásica e parece ter sido influenciada pela fissura de lábio que, na verdade, seria mais adequadamente classificada como uma fissura rara oro-naso-ocular (Tessier 3), o que justificaria hipoplasia de narina e da região maxilar (TESSIER, 1976). Infelizmente, não foi possível obter TC para análise da estrutura óssea a fim de confirmar, ou não, essa hipótese. Ao contrário dos demais casos, incluindo os descritos na literatura (GABBETT *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018), o Caso 12 apresenta criptofalmia completa à esquerda. Criptofalmia é uma anomalia na qual, na sua forma completa, o globo ocular, geralmente malformado, é coberto por tecido cutâneo que se estende da fronte até a bochecha, com ausência de sobrancelha, pálpebras e cílios (EGIER *et al.*, 2005). A criptofalmia pode ocorrer isolada ou associada a outras anomalias (THOMAS *et al.*, 1986; EGIER *et al.*, 2005). Em sua forma isolada, o modelo de herança é autossômico dominante (THOMAS *et al.*, 1986). A forma sindrômica mais reconhecida é a síndrome de Fraser (OMIM 21900, 61766, 61767), que possui um modelo de herança autossômico recessivo, causado por variantes nos genes *FRAS1*, *FREM2* e *GRIP1*. A síndrome de Fraser é caracterizada principalmente por criptofalmia, sindactilia cutânea e anomalias urogenitais (SLAVOTINEK; TIFFT, 2002). Anomalias oculares unilaterais são ocasionalmente observadas no EOAV, no entanto, não foram encontrados relatos de caso de EOAV com criptofalmia na literatura (COHEN JR, 1971; FEINGOLD, BAUM, 1978; ROLLNICK *et al.*, 1987; GORLIN, COHEN JR, HENNEKAN, 2001; TASSE *et al.*, 2005; BARISIC *et al.*, 2014; BELEZA-MEIRELES *et al.*, 2015; BERENQUER *et al.*, 2017; TIMBERLAKE *et al.*, 2021). Infelizmente, não foi possível investigar genes relacionados à síndrome de Fraser para, precisamente, excluir essa possibilidade diagnóstica.

O Caso 28 é o único do Grupo 2 que não apresenta ano/microftalmia. O presente caso apresenta uma fissura complexa que envolve as fissuras Tessier 0, 2,

8 e 10 no tecido mole e as fissuras Tessier 0-14, 2-12, 6, 7 e 8 no tecido ósseo. Em adição, a TC revelou a presença de uma estrutura óssea anômala contendo dentes molares, localizada abaixo do corpo do zigoma e anexada ao processo zigomático do osso temporal, compatível com uma maxila acessória. Maxilas acessórias são clinicamente variáveis e podem ocorrer na forma isolada ou associada a outras anomalias (HOU *et al.*, 2015; SUN *et al.*, 2020). Na maioria dos casos ela é unilateral, afetando principalmente indivíduos do sexo feminino, e está frequentemente relacionada com a ocorrência da fissura Tessier 7 (BORZABADI-FARAHANI *et al.*, 2013; HOU *et al.*, 2015; SUN *et al.*, 2020). Além das fissuras raras e da maxila acessória, foi possível observar a presença do osso nasal ectópico. Esse achado radiológico nos direcionou ao diagnóstico de síndrome OAFN (EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018).

Dentre os casos do Grupo 2 (Casos 4, 7, 10, 12 e 28), o Caso 28 foi o único cujo diagnóstico clínico pode ser confirmado pela realização da TC e reconstrução 3D e que revelou a presença de osso nasal ectópico, achado radiológico importantes para excluir diagnósticos diferenciais. O Caso 7, publicado com o diagnóstico de síndrome OAFN (GUION-ALMEIDA; LOPES, 1997), parece ser o único relato encontrado na literatura de um indivíduo diagnosticado com OAFN afetado unilateralmente, onde é possível observar e concluir que sua hemiface esquerda é totalmente preservada. Alguns casos parecem ser unilaterais, mas devido à ausência de descrição individual mais detalhada e fotos de perfil, torna a classificação difícil e inconclusiva (TENCONI, HALL, 1983; CASEY *et al.*, 1996; LEHALLE *et al.*, 2018). Todavia, é possível concluir que a maioria dos casos da síndrome OAFN são afetados bilateralmente com, no mínimo, a presença de apêndices pré-auriculares bilaterais, em casos mais leves. Considerando que o esperado seria que os indivíduos apresentassem ambos os lados da face afetados, mesmo que de maneira mais discreta conforme observado nos Casos 11 e 19 do presente estudo, os Casos 4, 7, 10, 12 e 28 parecem compartilhar um mesmo mecanismo a respeito da etiologia do quadro, possivelmente ocorrendo na fase pós- zigótica, uma vez que uma hemiface é preservada.

Considerando a semelhança do fenótipo dos Casos 1 e 5, e por terem sido publicados juntos por Guion-Almeida e Richieri-Costa (2010), a discussão deles será feita em conjunto, representando o Grupo 3.

O Caso 1 foi publicado anteriormente em Guion-Almeida *et al.* (1996) em uma análise de 21 casos com DFN e reclassificado com o diagnóstico da síndrome OAFN



(GUION-ALMEIDA, 2000). Posteriormente, quando analisado junto ao Caso 5 do presente estudo, Guion-Almeida e Richieri-Costa (2010) notaram a semelhança fenotípica entre os dois e, revisando a literatura, encontraram um terceiro caso publicado por Ortiz-Monasterio, del Campo e Dimopulos (1987) que apresentava o mesmo fenótipo. Avaliando os três casos, foi sugerido que estes apresentavam um fenótipo único comum entre eles, porém distinto da síndrome OAFN, representando um subtipo de DFN, a disgenesia frontonasal com anomalias de 1º arco faríngeo e lipoma de corpo caloso (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 2010). De acordo com Evans *et al.* (2013) e Lehalle *et al.* (2018), os casos publicados por Guion-Almeida e Richieri-Costa (2010) apresentam o fenótipo característico da síndrome OAFN e sugeriram que o diagnóstico deveria ser reavaliado, considerando o critério diagnóstico proposto (Quadro 1; LEHALLE *et al.*, 2018).

Revisando dados clínicos dos Casos 1 e 5, a semelhança fenotípica entre eles é notável. Ambos apresentam displasia frontonasal, fissura na asa nasal, fístula mediana no filtro, fissura labiopalatina (mediana no Caso 1 e de lábio e palato unilateral no Caso 5), apêndice pré-auricular, lipoma de corpo caloso e comportamento hiperativo. O caso publicado por Ortiz-Monasterio, del Campo e Dimopulos (1987), ainda que não apresente uma descrição clínica detalhada e tampouco uma avaliação intracraniana, é possível notar a semelhança junto aos Casos 1 e 5 (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 2010). Considerando o critério proposto por Lehalle *et al.* (2018) (Quadro 1), o Caso 1 do presente estudo não preenche todos os critérios considerados como “maiores”. De fato, ele possui os 3 achados obrigatórios para o diagnóstico clínico. Quanto aos achados maiores, divididos entre os achados de EOAV e DFN, ele possui os critérios de DFN que incluem a fissura paramediana (Tessier 2), o nariz largo e o lipoma de corpo caloso. No entanto, o Caso 1 não possui nenhum dos dois critérios maiores de EOAV. Desta forma, com base no critério estabelecido por Lehalle *et al.* (2018), o diagnóstico do Caso 1 para a síndrome OAFN seria classificado como provável.

Em relação ao Caso 5 do presente estudo, por apresentar o mesmo fenótipo que o Caso 1, também não preenche todos os critérios, contudo, com novos achados obtidos a partir de exames de imagem apresentados no presente estudo (Tabela 1 e item 5.2), a presença do osso nasal ectópico nesse caso fez com que o diagnóstico fosse conclusivo, uma vez que preenche os 3 achados obrigatórios, os achados maiores de DFN e o achado exclusivo da síndrome que é o osso nasal ectópico. Além

da alteração no osso nasal, foram reveladas várias fissuras raras da face, envolvendo as fissuras de Tessier 0, 2, 6 e 7. Infelizmente, não foram realizados exames de imagem no Caso 1 que permitam avaliar a presença de fissuras raras e comparar com o Caso 5.

Em adição, dados da literatura mostram que lipoma de corpo caloso observado nos Casos 1 e 5 é um achado frequente e considerado como parte do espectro fenotípico da síndrome OAFN (GOLABI, GONZALES, EDWARDS, 1983; MUSARELLA, YOUNG, 1986; NAIDICH *et al.*, 1988; GUION-ALMEIDA, LOPES, 1997; ISHMAEL *et al.*, 2002; GABBETT *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2013; BORUMANDI *et al.*, 2015; LEHALLE *et al.*, 2018).

Além dos casos da literatura supracitados, lipoma de corpo caloso também foi observado nos Casos 13, 21, 25, 26 e 27 da presente casuística e, em todos esses indivíduos, associado à fissura na asa nasal. O conjunto desses casos forma o Grupo 4 que é caracterizado por, além da fissura na asa nasal e lipoma de corpo caloso, múltiplas anomalias, incluindo coloboma de pálpebra, dermoide epibulbar, anoftalmia e/ou microftalmia, que não foram observadas nos Casos 1 e 5.

Coloboma de pálpebra superior foi observado nos Casos 25, 26 e 27 e, além disso, o Caso 27 apresentou coloboma de pálpebra inferior. Colobomas palpebrais, principalmente de pálpebra superior, são achados clínicos presentes em aproximadamente 50% dos casos da síndrome OAFN descritos na literatura (GABBETT *et al.*, 2008; LEHALLE *et al.*, 2018). Dermoide epibulbar, uni ou bilaterais, foram observados nos Casos 13, 21, 26 e 27. O dermoide/lipodermoide é um achado clínico muito característico do EOAV, especialmente na chamada síndrome de Goldenhar, variando entre 10-20% dos casos (TASSE *et al.*, 2005; BARISIC *et al.*, 2014). Na síndrome OAFN, a frequência de dermoide é maior, presente em aproximadamente 70% dos casos descritos (GABBETT *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2013). Anoftalmia e/ou microftalmia, no Grupo 4, estão presentes nos Casos 13, 25, e 26. Essa anomalia ocular é menos frequente quando comparada com coloboma palpebral e dermoide, sendo raramente descrita na síndrome OAFN. Na literatura, alguns casos que apresentam anoftalmia clínica ou microftalmia podem ser observados entre os descritos por Guion-Almeida e Lopes (1997), Johnson *et al.* (2005) e Lehalle *et al.* (2018). Casos adicionais que provavelmente possuem ano/microftalmia mas sem a descrição clínica completa incluem os descritos por Casey *et al.* (1996) e Román Corona-Rivera *et al.* (2007). Outra diferença observada

nesse grupo, quando comparado ao Grupo 3, é a presença de achados extracranianos, incluindo anomalias de coluna e cardiopatia congênita. Anomalias de coluna foram avaliadas e observadas nos Casos 21 e 27 (Tabela 8). Cardiopatia congênita foi observada nos Casos 25 e 26.

Ainda nesse mesmo grupo, os Casos 25 e 26 apresentam uma grande semelhança fenotípica quando comparados aos demais casos. Além da fissura de asa nasal (Tessier 2) e lipoma de corpo caloso, ambos apresentam achados clínicos em comum que incluem coloboma de pálpebra superior direita, microftalmia à direita, fissura mediana (Tessier 0), fístula mediana no filtro, macrostomia (Tessier 7), microtia, apêndices pré-auriculares e cardiopatia congênita. Os dois casos apresentavam fenótipo grave e foram a óbito durante o primeiro ano de vida. Essas semelhanças sugerem que, apesar de apresentarem o quadro composto por fissura de asa nasal e lipoma de corpo caloso associado a anomalias oculares, os Casos 25 e 26 apresentam excepcionalidades e podem representar uma forma mais grave, ou até mesmo uma condição distinta, quando comparados aos demais casos.

Embora lipoma de corpo caloso associado à fissura de asa nasal e anoftalmia clínica, características do Grupo 4, tenha sido observado no Caso 18, a presença de pólipos nasais nesse indivíduo caracteriza a sobreposição clínica com a síndrome de Pai (OMIM 155145). A síndrome de Pai é caracterizada por hipertelorismo ocular, fissura mediana, lipoma de linha média e presença de pólipos cutâneos (PAI, LEVKOFF, LEITHISER JR, 1987; GUION-ALMEIDA *et al.*, 2007). O Caso 18 apresenta significativa sobreposição com a síndrome de Pai, principalmente pela presença de pólipos cutâneos no nariz, um achado clínico característico da síndrome. Outro caso do presente estudo que também teve pólipos nasais, sugerindo sobreposição clínica com a síndrome de Pai, foi o Caso 14. Lehalle *et al.* (2018) recentemente mostraram que os pólipos cutâneos, principalmente aqueles observados no nariz, também fazem parte do fenótipo da síndrome OAFN, presente em 10 indivíduos (56%) da casuística por eles estudados. Segundo os autores, a principal diferença entre os pólipos observados na síndrome de Pai e na síndrome OAFN é a sua localização no nariz. Na síndrome de Pai, os pólipos têm sua origem a partir da linha média, enquanto na síndrome OAFN os pólipos são paramedianos (LEHALLE *et al.*, 2018). Alguns exemplos de casos publicados da síndrome OAFN e que possuem pólipos nasais encontrados na literatura incluem os descritos por Golabi, Gonzales e Edwards (1983), Musarella e Young (1986), Al-Gazali *et al.* (1996) e Borumandi *et al.* (2015). Além da

presença de pólipos nasais, alguns casos publicados com o diagnóstico de síndrome de Pai reforçam a sobreposição clínica com OAFN. Achados clínicos como dermoide epibulbar, microtia, apêndices pré-auriculares e anomalias de coluna vertebral já foram descritos na síndrome de Pai (GUION-ALMEIDA *et al.*, 2007; ABDELMAABOUD, NIMERI, 2012; HUCKSTADT *et al.*, 2018) e geram alguns questionamentos a respeito de qual seria o diagnóstico mais adequado para cada caso (LEHALLE *et al.*, 2018). Outra diferença entre as duas síndromes e que auxilia no diagnóstico é a assimetria facial, resultante da hipoplasia mandibular, presente na síndrome OAFN. Considerando a sobreposição clínica, Lehalle *et al.* (2018) propuseram que a presença de pólipos nasais seria um achado menor da síndrome OAFN e ressaltaram que, o quadro como um todo, deve apresentar características sobrepostas do EOAV e da DFN. Com base no critério de Lehalle *et al.* (2018) e na sobreposição de sinais clínicos com a síndrome de Pai, o Caso 18, bem como o Caso 14, do presente estudo foram agrupados para compor o Grupo 5.

O Grupo 6, caracterizado pela sobreposição clínica com as disostoses faciais, é composto pelos Casos 2, 3, 6 e 8. As disostoses faciais são um grupo clínico e etiologicamente heterogêneo de anomalias craniofaciais resultantes da migração anormal de células da crista neural e do consequente desenvolvimento anormal do 1º e 2º arcos faríngeos e suas estruturas derivadas (TRAINOR, ANDREWS, 2013; WIECZOREK, 2013). As disostoses faciais podem ser divididas em dois grupos: as disostoses mandibulofaciais (DMFs) e as disostoses acrofaciais (WIECZOREK, 2013; TERRAZAS *et al.*, 2017). As DMFs são caracterizadas por coloboma de pálpebra inferior, hipoplasia maxilar, malar e mandibular, anomalias de orelha, e sem alterações de membros (WIECZOREK, 2013; TERRAZAS *et al.*, 2017). As disostoses acrofaciais são caracterizadas por anomalias craniofaciais muito similares às observadas nas DMFs, entretanto, a principal diferença desse grupo é a presença de alterações de membros (WIECZOREK, 2013). Entre as principais disostoses faciais estão a síndrome de Treacher-Collins (OMIM 154500), síndrome de Nager (OMIM 154400), DMF tipo Guion-Almeida (OMIM 610536), DMF tipo Bauru (OMIM 604830), síndrome de Richieri-Costa-Pereira (OMIM 268305), síndrome de Miller (OMIM 263750), síndrome de Burn-McKeown (OMIM 608572), e, a mais recentemente descrita, DMF tipo Cincinnati (OMIM 616462), entre outras (WIECZOREK, 2013; TERRAZAS *et al.*, 2017).

De modo geral, os Casos 2, 3, 6 e 8 possuem achados clínicos descritos em disostoses mandibulofaciais, trazendo relevantes diagnósticos diferenciais. Em comum, os casos apresentam dermoide epibulbar, hipoplasia malar, hipoplasia mandibular e microtia. Coloboma de pálpebra superior, inferior ou ambos, foi observado em todos os indivíduos, exceto Caso 6. Assim como nas DMFs, as anomalias foram presentes bilateralmente, mas de forma assimétrica. Dentre as DMFs, um importante diagnóstico diferencial para esses casos é a DMF tipo Guion-Almeida (OMIM 610536), também conhecida como DMF com microcefalia, causada por variante patogênica no gene *EFTUD2* (LINES *et al.*, 2012). A DMF tipo Guion-Almeida é caracterizada por microcefalia, hipoplasia malar, fissura de palato, micrognatia, orelhas displásicas, apêndices pré-auriculares e atraso no desenvolvimento (GUION-ALMEIDA *et al.*, 2006). Devido à presença de anomalia radial em alguns casos descritos, principalmente anomalias de polegares, a síndrome em questão também é considerada uma disostose acrofacial (WIECZOREK, 2013). Além desses achados, dermoide epibulbar já foi descrito em alguns casos (GUION-ALMEIDA *et al.*, 2009; LUQUETTI *et al.*, 2012), aumentando sobreposição clínica com os Casos 2, 3, 6 e 8.

Considerando o fenótipo dos casos do presente estudo e dos achados clínicos sobrepostos, algumas diferenças permitem excluir esse diagnóstico diferencial. A principal diferença é a ausência de microcefalia, achado clínico muito característico da DMF tipo Guion-Almeida, embora alguns casos descritos na literatura não apresentem esse achado (LUQUETTI *et al.*, 2012). Outras diferenças incluem a ausência de anomalias de polegar e de atraso no desenvolvimento e crescimento. O atraso na aquisição de fala, um achado muito importante da DMF tipo Guion-Almeida (LINES *et al.*, 2012), também não foi observado nos casos do presente estudo. Além disso, a DMF tipo Guion-Almeida não possui o envolvimento de linha média e tampouco possui alterações de coluna, anomalias observadas em todos os casos do Grupo 6 (Tabela 1 e Tabela 8).

Os casos que não puderam ser incluídos em nenhum dos grupos descritos anteriormente, foram incluídos no Grupo 7 (Casos 16, 20, 22, 23, 29, 30 e 31), o qual é clinicamente heterogêneo.

O Caso 22, mesmo apresentando alguns achados clínicos sobrepostos com as DMFs, não foi incluído no Grupo 6, apesar da importante microretrognatia. A presença de microftalmia faz com que ele seja diferente dos Casos 2, 3, 6 e 8. Por outro lado, o

presente caso é muito semelhante aos descritos por Cohen Jr. (1971), caracterizados por anoftalmia unilateral e anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos. Esses indivíduos parecem apresentar envolvimento de linha média, sendo possível observar ponta nasal bífida, raiz nasal larga e fissura na asa nasal (Tessier 2) em alguns deles (Casos 1 e 4) (COHEN JR, 1971), achados clínicos que fazem parte da displasia frontonasal (SEDANO *et al.*, 1970). A principal diferença é a presença de deficiência intelectual grave presente nos casos publicados por COHEN JR (1971), não observada no caso 22 do presente estudo, que, ao contrário, possui desenvolvimento neuropsicomotor e inteligência normal.

Ainda revisando o artigo de Cohen Jr. (1971), podemos observar um dos indivíduos (identificado como caso 3) apresentou ainda fissura no lábio inferior (Tessier 30). Curiosamente, os Casos 16 e 23 do presente estudo apresentam, em comum, a fissura mandibular (Tessier 30). A fissura mandibular é um achado que, embora raro, já foi descrito em um caso da síndrome OAFN (LEHALLE *et al.*, 2018). Outro caso de fissura mandibular foi descrito por Tanna *et al.* (2012) em um indivíduo com EOAV, embora o fenótipo apresentado direcione ao diagnóstico de OAFN, uma vez que o indivíduo também apresentou defeito de linha média craniofacial. Fissura mandibular também foi descrita nos indivíduos com diagnóstico de EOAV associada a outras fissuras raras (VENDRAMINI-PITTOLI *et al.*, 2015). Curiosamente, o caso 2 descrito por Vendramini-Pittoli *et al.* (2015) e o Caso 23 do presente estudo são semelhantes ao comparar as fissuras raras da face. O Caso 23, além do dermoide epibulbar e envolvimento bilateral craniofacial, possui o envolvimento da linha média, levando ao diagnóstico de síndrome OAFN.

O Caso 16, apesar de apresentar fenótipo compatível com o diagnóstico clínico da síndrome OAFN associado à fissura mandibular (Tessier 30), sofreu exposição a acitretina durante o 1º mês de gestação. A acitretina, medicamento retinoide análogo ao ácido etretinato, é frequentemente utilizada para o tratamento de doenças dermatológicas, sendo o principal medicamento no tratamento da psoríase. Inicialmente comercializado como etretinato, esse medicamento foi substituído pela acitretina devido sua farmacocinética (LEE; LI, 2009). O etretinato é um etil-éster altamente lipofílico e, por isso, fica armazenado no tecido adiposo, resultando em um tempo de meia vida de 2 meses e necessitando até 2 anos para a eliminação completa do organismo após o fim da terapia. A acitretina, por sua vez, apresenta uma meia vida de 48 horas e é eliminada do organismo por cerca de 2 meses após o fim da

terapia (SIAT, 2003; LEE, LI, 2009). A interação da acitretina com o álcool resulta na conversão de acitretina para etretinato (LEE; LI, 2009). Assim como o ácido retinóico (vitamina A), o etretinato e a acitretina alteram a proliferação e diferenciação celular, sendo reconhecidos como teratógenos e devem ser evitados durante toda a gestação, a qual não deve ocorrer em até 2 anos após o término do tratamento (GEIGER; BAUDIN; SAURAT, 1994). Segundo o Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT; 2003), as principais malformações congênitas relacionadas ao uso de etretinato e acitretina durante a gestação incluem anomalias craniofaciais, como anoftalmia, microtia e micrognatia, anomalias de sistema nervoso central, como encefalocele, e anomalias esqueléticas, afetando principalmente os membros. Além disso, estes medicamentos fazem parte do grupo dos retinoides e, assim como a isotretinoína, podem comprometer o desenvolvimento de 1º e 2º arcos faríngeos.

Na literatura, alguns casos relatam malformações congênitas resultante da exposição a acitretina durante a gestação, principalmente nos primeiros meses gestacionais. Geiger, Baudin e Saurat (1994) realizaram uma revisão de casos que sofreram exposição a etretinato e acitretina antes e/ou durante a gestação, sendo que a maioria dos relatos foram de gestações interrompidas ou abortos espontâneos. As anomalias mais frequentemente observadas foram anoftalmia, microtia, orelhas com baixa implantação e anomalias de membros. De Die-Smulders *et al.* (1995) relatam um feto com múltiplas anomalias exposto à acitretina durante o 1º trimestre da gestação. As principais anomalias craniofaciais observadas incluem hipoplasia maxilar e mandibular, palato alto e ogival, microtia bilateral com agenesia do canal auditivo externo e apêndices pré-auriculares bilaterais. A distância intercantal interna era normal. Achados extracranianos observados incluem cardiopatia congênita e anomalias severas de membros superiores e inferiores, como sinostose rádio-umeral, pterígio nos cotovelos, oligodactilia, pés tortos e hipoplasia ungueal. Barbero *et al.* (2004) relataram um caso de embriopatia da acitretina em uma criança do sexo feminino que sofreu exposição até a 10ª semana da gestação. Os achados clínicos observados foram microcefalia, epicanto, ponte nasal baixa, palato alto, orelhas *cup-shaped*, perda auditiva sensorineural bilateral, cardiopatia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Os autores perceberam que o fenótipo era semelhante ao observado na embriopatia do ácido retinoico e concluíram que os achados poderiam, portanto, estarem relacionados à exposição à acitretina. Com base

nos dados da literatura, é possível considerar que algumas das malformações presentes no Caso 16, como as alterações oculares, a fissura de palato, que neste caso seria uma forma mais grave que um palato alto e ogival, microtia e apêndices pré-auriculares, podem ser resultantes da exposição a acitretina. Entretanto, as demais alterações, principalmente as anomalias de linha média, incluindo o hipertelorismo, nariz largo e a fissura mediana, e as fissuras de asa nasal não puderam ser explicados pelo uso da acitretina, considerando que os casos descritos na literatura não apresentam essas anomalias. As anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos neste caso até podem ter sido influenciadas pelo medicamento, considerando que a síndrome OAFN envolve a sobreposição de DFN e EOAV e, este último, é caracterizado por anomalias de 1º e 2º arcos faríngeos que, na sua maioria, são de causa desconhecida. No entanto, a fissura mandibular (Tessier 30) já foi observada na síndrome OAFN (LEHALLE *et al.*, 2018) e não parece ser influência do medicamento. Além disso, as anomalias de membros, frequentemente associadas à embriopatia da acitretina, não foram observadas no Caso 16. Portanto, embora algumas anomalias sejam comuns tanto na embriopatia da acitretina quanto na síndrome OAFN, a causa do quadro observado em sua totalidade não parece ser justificada unicamente pela acitretina.

O Caso 20, ao contrário dos demais discutidos até o momento, parece apresentar recorrência familiar com expressão variável. De forma geral, o Caso 20 apresenta achados clínicos compatíveis com o EOAV, incluindo coloboma de pálpebra superior, dermoide epibulbar, hipoplasia mandibular, assimetria facial, apêndice pré-auricular bilateral, e anomalia de coluna, são compatíveis com o EOAV (ROLLNICK *et al.*, 1986; GORLIN, COHEN JR, HENNEKAM, 2001), associado à fissura mediana alveolar (Tessier 0) e a fissura Tessier 10 à esquerda. A presença da fissura mediana e do hipertelorismo no Caso 20 sugere a sobreposição de EOAV e DFN, levando ao diagnóstico da síndrome OAFN. A fissura Tessier 10 é uma das menos frequentes dentre as fissuras raras (KALANTAR-HORMOZI *et al.*, 2017). Sua ocorrência no presente caso pode ser considerada como um achado não relacionado com o restante do quadro clínico, contudo, no presente estudo, observamos indivíduos com OAFN e a fissura Tessier 10 (Casos 7, 17, 18, 22 e 28). Interessante notar que a mãe e a irmã do Caso 20 também apresentam a fissura mediana alveolar, clinicamente observada pelo diastema entre os incisivos centrais superiores e confirmada através de radiografias. A recorrência da fissura mediana nessa família sugere a hipótese de que



a fissura Tessier 0 observada no presente caso poderia não fazer parte da síndrome OAFN e, sim, parte de um quadro distinto. Contudo, o hipertelorismo ocular observado no presente caso não faz parte do EOAV e não foi observado na família. O envolvimento da linha média presente no Caso 20 preenche os critérios diagnósticos propostos por Lehalle *et al.* (2018) e, novamente, direciona ao diagnóstico de OAFN. Possivelmente, esse caso será elucidado apenas com o auxílio de estudo molecular, para definir se realmente trata-se de quadro novo com recorrência familiar e expressão variável, ou forma mais leve da síndrome OAFN na mãe e irmã do Caso 20. A possibilidade de ocorrência de duas condições distintas na família também não pode ser excluída.

O Caso 29 trata-se de outro possível caso de recorrência familiar da fissura mediana. O fenótipo apresentado pelo presente caso possui achados clínicos do EOAV, que inclui dermoide epibulbar, fissura Tessier 7, hipoplasia mandibular e microtia e assimetria facial, e da DFN, que inclui hipertelorismo ocular, fissura de asa nasal (Tessier 2) e fissura mediana (Tessier 0), o que nos direciona para o diagnóstico clínico da síndrome OAFN. No entanto, o pai do presente caso apresenta um diastema entre os incisivos centrais superiores, anomalia menor que pode estar relacionada a fissura mediana, sem outras anomalias associadas. A recorrência do diastema mediano entre os incisivos centrais superiores, apesar de ser baixa na população geral, parece seguir o modelo de herança autossômico dominante (GASS *et al.*, 2003). De acordo com Nuvvula *et al.* (2021), o diastema mediano é clinicamente variável, podendo ser secundário a alterações de frênulo labial mediano, dentes supranumerários ou mal oclusão dentária e sua etiologia, provavelmente, é multifatorial. Apesar da recorrência familiar do diastema mediano, o Caso 29, assim como o Caso 20, continuam com o diagnóstico clínico de síndrome OAFN, sendo o mais adequado até o momento.

O Caso 30 do presente estudo apresenta sinais clínicos compatíveis com o diagnóstico da síndrome OAFN, sendo seu fenótipo classificado como uma forma grave dos casos clássicos da síndrome OAFN (Grupo 1). No entanto, a fissura mediana clássica (0-14) não foi observada. Todavia, o Caso 30 apresenta mesiodens, um dente supranumerário localizado entre os dois incisivos centrais superiores. Dentes supranumerários geralmente ocorrem na maxila e a frequência de mesiodens é de aproximadamente 1% (RUSSEL; FOLWARCZNA, 2003). Esse achado é mais comum em indivíduos do sexo masculino, na frequência de 2M:1F. Sua ocorrência

familiar sugere um modelo de herança autossômico dominante com penetrância variável ou ligado ao cromossomo X (SEDANO, GORLIN, 1969; RUSSEL, FOLWARCZNA, 2003). Além disso, a ocorrência do mesiodens indica a presença de uma possível alteração de linha média diferente dos outros casos em que se observa a ocorrência da fissura mediana, diastema ou agenesia de incisivo central superior. Embora a fissura mediana (Tessier 0-14) seja um achado muito frequente na presente casuística, essa anomalia não é considerada um achado obrigatório da síndrome OAFN (GABBETT *et al.*, 2008; LEHALLE *et al.*, 2018).

O Caso 31 é o último caso do presente estudo a ser discutido. De maneira geral, seu fenótipo apresenta hipertelorismo ocular, coloboma de pálpebra superior, pólipos nasais, base nasal larga, fissura de asa nasal, fissura mediana, microtia, ectopia de tragus e assimetria facial, direcionando ao diagnóstico clínico de síndrome OAFN (LEHALLE *et al.*, 2018). No entanto, a perda visual no olho direito e a cardiopatia nesse caso faz com que ele não faça parte de nenhum dos grupos discutidos anteriormente, apesar das semelhanças com o Grupo 1 (Casos 9, 11, 15, 17, 19, 24, 32, 33 e 34), representando uma forma grave, e com o Grupo 5 (Casos 14 e 18) devido à presença dos pólipos nasais. Este caso também não foi incluído no Grupo 4 devido à ausência de exames de imagem que permitam avaliar a presença de lipoma de corpo caloso. A perda visual do presente caso foi considerada secundária ao amplo coloboma de pálpebra superior associado à lagofthalmia, sugerindo que a exposição constante do globo ocular resultou na perda visual do olho direito. O olho esquerdo do Caso 31, por sua vez, encontrava-se constantemente fechado, sendo necessária a estimulação ortóptica e o acompanhamento oftalmológico. Além do problema visual, a cardiopatia congênita do presente caso, apesar de não ter repercussão hemodinâmica, faz com que ele seja diferente da maioria dos casos do presente estudo, uma vez que cardiopatia foi observada apenas em alguns casos do Grupo 1 (Caso 32), Grupo 4 (Casos 25 e 26) e Grupo 7 (Caso 29). Achados extracranianos são pouco frequentes nos casos de OAFN descritos na literatura (GABBETT *et al.*, 2008). Apesar das particularidades oftalmológicas e cardiológicas do Caso 31, seu diagnóstico clínico de síndrome OAFN continua sendo o mais adequado.

Em relação a etiologia da síndrome OAFN, ela ainda permanece desconhecida. A heterogeneidade fenotípica observada nos casos da literatura e do presente estudo sugerem uma etiologia heterogênea, de modo que alguns mecanismos genéticos e

fatores ambientais foram sugeridos como possíveis causas (EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018). O ponto inicial de uma investigação genética é o exame de cariótipo, exame que foi realizado em aproximadamente 50% dos casos descritos na literatura e no qual não foram observadas alterações cromossômicas (EVANS *et al.*, 2013). O mesmo foi observado no presente estudo, onde todos os indivíduos que realizaram o exame de cariótipo não apresentaram alterações, com exceção do Caso 10, que mostrou o resultado 45, XY, t(13;14)(q10;q10). No entanto, esse resultado alterado não parece ter relação com o fenótipo apresentado, uma vez que o pai do Caso 10 apresentou a mesma translocação e fenótipo normal. Até o presente momento, não há relato de recorrência parental da síndrome OAFN, o que não exclui a possibilidade de variante *de novo*.

Recorrência em irmãos (um menino e uma menina) foi observada no caso descrito por Golabi, Gonzales e Edwards (1983), sugerindo um modelo autossômico recessivo, contudo, o fato de serem filhos de uma mãe diabética sugere forte influência de um fator teratogênico. Exposição ao diabetes materno foi referida em um caso do presente estudo (Caso 7 - Grupo 2). Anomalias auriculares, incluindo microtia, anotia e apêndices pré-auriculares são observados em 2% de crianças afetadas, filhos de mães diabéticas (GORLIN, COHEN JR, HENNEKAM, 2001). Outras alterações extracranianas causadas pela embriopatia diabética, tais como fusão rádio-umeral e hipoplasia de fêmur, não foram observadas no Caso 7. Entretanto, o fato das alterações craniofaciais presentes no Caso 7 serem unilaterais sugerem influência de fator ambiental, embora não exclua a possibilidade de alteração genética tecido-específica. Intercorrências gestacionais descritas na literatura incluem álcool, cigarro, medicamentos para tratamento de asma, uso de anticonvulsivante, diabetes e fertilização *in-vitro* (GOLABI, GONZALES, EDWARDS, 1983; GUSTAVSON, CHEN, 1985; GABBETT *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2013; LEHALLE *et al.*, 2018). Alguns casos do presente estudo tiveram intercorrências gestacionais no primeiro trimestre como hipertensão (Casos 7 e 25), sangramentos Casos 11, 12, 14, 15, 28 e 31), exposição ao álcool (Caso 27), ao tabaco (Casos 25 e 27), a drogas ilícitas (Caso 27), à acitretina (Caso 16) e à radiação (Caso 13). O fator teratogênico da acitretina e sua possível influência na etiologia do Caso 16 foi extensivamente discutido anteriormente. Todas as outras intercorrências gestacionais são exemplos de fatores teratogênicos amplamente conhecidos e que podem ter influência em um modelo de herança multifatorial.

Gabbett *et al.* (2008) realizaram uma análise estatística e concluíram que a ocorrência da síndrome OAFN parece ser esporádica, descartando o modelo de herança autossômico recessivo. Gêmeos discordantes foram descritos na síndrome OAFN (CASEY *et al.*, 1996; BORUMANDI *et al.*, 2015), o que sugere um mecanismo pós-zigótico responsável pelas alterações observadas, como mosaicismo, mecanismo epigenético ou causa não genética (LEHALLE *et al.*, 2018). No presente estudo, um caso adicional de gêmeos discordantes na síndrome OAFN foi observado (Caso 25), entretanto a zigosidade é desconhecida.

Ao contrário da maioria dos casos, tanto da literatura quanto do presente estudo, os indivíduos do Grupo 2 (Casos 4, 7, 10, 12 e 28) foram afetados unilateralmente. Algumas hipóteses podem ser consideradas para a etiologia desse grupo. Uma possibilidade seria um fator ambiental resultando em disrupção, um tipo de anomalia caracterizada pelo desarranjo de uma estrutura, órgão ou parte do corpo que originalmente apresentava desenvolvimento normal (COHEN JR, 1997). No Caso 4, devido a amplitude e complexidade das fissuras raras, foi sugerida uma disrupção por influência de bridas amnióticas. Contudo, a ausência de anéis de constricção em seu corpo, especialmente membros, descarta esta possibilidade. No Caso 7, as alterações, principalmente a anomalia ocular, também sugere que as estruturas tiveram seu desenvolvimento embriológico normal e sofreram a ação de um fator disruptivo. Outra possibilidade seria a influência de um fator ambiental que interrompeu o desenvolvimento de um lado da face durante o primeiro trimestre da gestação, manifestando sinais de que a migração, proliferação, diferenciação e apoptose celular foi interrompida ou alterada. Falha de migração celular é bem caracterizada no Caso 10, como demonstrado na publicação de Guion-Almeida, Machado-Paula e Richieri-Costa (2004), com agenesia de arco zigomático e parte da mandíbula, aplasia heminasal e hipodesenvolvimento da orelha, na hemiface afetada. A aplasia heminasal presente no Caso 10 também indica a interrupção precoce da formação das proeminências nasal lateral e nasal medial, do lado direito, e parte da proeminência frontonasal (SADLER, 2016; HONRADO, BRADLEY, LARRABEE JR, 2018), resultando na malformação do nariz. A fissura Tessier 7 observada também indica uma perturbação na sinalização e migração celular, impedindo que a formação e fechamento da comissura bucal ocorresse de maneira adequada. Da mesma forma, é nítida a interrupção do desenvolvimento auricular no Caso 28, que apresentou orelha vestigial, semelhante a aparência demonstrada no estágio inicial da sua

formação, sendo possível observar as 6 saliências de células iniciais do desenvolvimento auricular. A formação da orelha inicia-se no final da 3ª semana gestacional e começa com a presença do placóide ótico na ectoderme onde ele será invaginado e passará a ser chamado de fosseta ótica. Ao redor dessa fosseta, ocorrerá a formação de 6 saliências de células, originadas de células da crista neural, na porção dorsal do 1º e 2º arcos faríngeos, ao redor da 1ª fenda faríngea, que vão se diferenciar, fundir e formar as estruturas da orelha externa (SADLER, 2016; HONRADO, BRADLEY, LARRABEE JR, 2018). No Caso 28, a hipótese é que todo esse desenvolvimento foi interrompido e deixou a orelha no estágio inicial da sua formação. Além disso, a migração da orelha para a posição anatômica é coordenada junto ao crescimento da mandíbula, estrutura derivada do 1º arco faríngeo (SADLER, 2016; HONRADO, BRADLEY, LARRABEE JR, 2018), que também está malformada no Caso 28. Interessante que esse caso apresenta, ainda, ampla fístula na região correspondente aos arcos faríngeos, sugerindo abertura vestigial da fenda faríngea, secundária a hipoplasia do segundo arco faríngeo (SADLER, 2016). Outro aspecto importante nesse caso é a presença de maxila acessória indicando que houve uma divisão do tecido embrionário (o qual poderia ser justificado pelas fissuras de Tessier 6 e 7), e, ainda, a ocorrência de hamartoma na hemiface afetada. O hamartoma, na maioria das vezes, é uma tumoração benigna que resulta da proliferação desorganizada de tecidos da área correspondente (células diferenciadas) (GRAEME-COOK, PILCH, 1992). Além disso, o Caso 28 apresentou alargamento atípico do processo zigomático do osso temporal, que lembra as alterações de estruturas mandibulares e maxilares em condições com transformação homeótica, tais como a síndrome auriculocondilar (OMIM 602483, 614669, 615706) e DMF com alopecia (OMIM 616367). Em relação ao Caso 12 do grupo com envolvimento unilateral, cabe ressaltar que a criptofalmia associada à anoftalmia, sugere interrupção do processo inicial de formação do olho e ausência de apoptose celular na separação das pálpebras. O desenvolvimento do globo ocular começa na 4ª semana gestacional e tem sua origem a partir da neuroectoderme, ectoderme e mesoderme (HONRADO, BRADLEY, LARRABEE JR, 2018). A formação primitiva das pálpebras superior e inferior inicia-se na 4ª semana gestacional e continua até a 9ª semana quando ocorre o fusão das duas pálpebras. A separação das pálpebras, no entanto, ocorre mais tardiamente, por volta da 20ª semana, no sentido ântero-posterior (HONRADO,

BRADLEY, LARRABEE JR, 2018), o que indica que o suposto fator ambiental teria efeito prolongado durante o desenvolvimento.

A unilateralidade do Grupo 2 o torna excepcional e diferente dos demais casos, representando uma heterogeneidade clínica e, possivelmente, etiológica. Nesse sentido, é possível supor que, além da possibilidade da influência de fator ambiental, a expressão dos genes que controlam o desenvolvimento poderia estar alterada na hemiface afetada.

Até o presente momento, os estudos de identificação de genes ou regiões genômicas relacionadas não foram esclarecedores. Investigação citogenética realizada em 46% dos indivíduos descritos com a síndrome OAFN não apresentou alterações (EVANS *et al.*, 2013). Investigação de rearranjo cromossômico na região 22q11.2 por meio da técnica de *FISH* também não apresentou alterações (EVANS *et al.*, 2013). Triagem de variantes por meio do sequenciamento de Sanger nos genes *ALX1*, *ALX3* e *ALX4*, genes associados a DFN, foi realizada em quatro indivíduos e nenhuma variante patogênica foi encontrada (LEHALLE *et al.*, 2018). Sequenciamento de exoma realizado por Lehalle *et al.* (2018) em outros quatro indivíduos com OAFN e de seus pais (trio) não mostrou nenhuma variante que pudesse estar relacionada ao fenótipo. Em adição, em um desses 4 indivíduos, foi realizado o sequenciamento do genoma (trio) mas não foram encontradas alterações (LEHALLE *et al.*, 2018). No presente estudo, sequenciamento do gene *SHH* realizado no Caso 7 não mostrou alteração. *Array CGH* e sequenciamento dos genes *SOX2*, *OTX2*, *PAX6*, *SIX3*, *SHH* e *BMP4*, os quais desempenham importante função no desenvolvimento facial, ocular e cerebral (HEVER, WILLIAMSON, VAN HEYNINGEN, 2006; SADLER, 2016; SAMUEL *et al.*, 2016; GUPTA *et al.*, 2020) realizado nos Casos 10 e 18 não mostraram nenhuma variação patogênica. Adicionalmente, o sequenciamento de exoma realizado no Caso 28 também não mostrou nenhuma variação patogênica. De acordo com Lehalle *et al.* (2018), a ausência de variantes em genes ou regiões genômicas relacionadas ao fenótipo da síndrome OAFN sugere modelo de herança não tradicional, que poderia incluir herança oligogênica, mosaicismos pós-zigótico, mecanismo epigenético ou penetrância incompleta, além do fator ambiental. Nesse sentido, o fato da existência de um grupo com envolvimento unilateral, nesse estudo, favorece a possibilidade de mosaicismos teciduais entre as duas hemifaces. Futuros estudos analisando tecido afetado *versus* tecido normal poderiam esclarecer esse assunto.

Outro aspecto interessante que poderia auxiliar na compreensão da etiologia da síndrome OAFN é a presença do osso nasal ectópico, observado em alguns casos da presente casuística (Casos 5, 11, 19, 21, 24, 27, 28 e 34). Esses casos pertencem aos Grupos 1, 2, 3 e 4, sendo que a maioria faz parte do Grupo 1 – OAFN clássico. A respeito da etiologia do osso nasal ectópico, sua causa ainda é desconhecida. Uma hipótese seria a ossificação anormal das estruturas do nariz, como cartilagem, que resulta em uma ponte óssea conectando o osso nasal com a maxila (EVANS *et al.*, 2013). A presença de osso nasal ectópico no Caso 28 (envolvimento unilateral à esquerda) que se estende da região pré-maxilar esquerda em direção ao osso nasal direito (uma vez que o osso nasal esquerdo está ausente), corrobora a hipótese levantada por Evans *et al.* (2013). Interessante notar que o osso ectópico na região nasal no Caso 28, assim como no Caso 19 com envolvimento bilateral, mas com um dos lados mais afetados (dados não mostrados), apresenta-se alargado, semelhante a uma fita óssea, que difere da estrutura do osso nasal. A causa dessa ossificação provavelmente deve estar relacionada com a regulação dos genes envolvidos na formação do nariz e demais estruturas relacionadas (EVANS *et al.*, 2013).

O desenvolvimento do nariz é um processo complexo que envolve diversos genes, interação entre múltiplas cascatas de sinalização e interação epitélio-mesênquima, as quais regulam o desenvolvimento da crista neural e da proeminência frontonasal (GUPTA *et al.*, 2020). Esse processo pode ser dividido em duas etapas: a etapa pré-esquelética, que consiste na formação de mesênquima em torno dos placóides nasais e, a etapa esquelética, que também inclui a fase condrocraniana, que consiste na definição das estruturas cartilaginosas e o processo de ossificação (GUPTA *et al.*, 2020).

O desenvolvimento nasal inicia no final da quarta semana, quando as cinco proeminências faciais são formadas: duas proeminências maxilares, duas mandibulares e uma frontonasal (SADLER, 2016). Nesta etapa pré-esquelética, o desenvolvimento da proeminência frontonasal é controlado pela proliferação e diferenciação celular, resultante da ação de genes de cinco principais vias de sinalização: o *sonic hedgehog* (SHH), o *fibroblast growth factor* (FGF), o *transforming growth factor Beta* (TGF $\beta$ ), as proteínas *wingless* (WNT) e o *bone morphogenetic protein* (BMP) (GUPTA *et al.*, 2020).

Dessa forma, a proeminência frontonasal é uma estrutura resultante de um sistema de sinalização que se inicia com a síntese de ácido retinóico na ectoderme e

a expressão do *SHH*. As moléculas de sinalização, oriundas da ação do *SHH* e *FGF8*, estimulam a proliferação das células no mesênquima da crista neural do processo frontonasal (CARLSON, 2014; FARLIE *et al.*, 2016, GUPTA *et al.*, 2020).

Ainda no final da 4ª semana, em ambas as laterais da proeminência frontonasal, ocorre um espessamento na superfície da ectoderme que vai originar os placóides nasais, na porção ventral do prosencéfalo (SADLER, 2016). A formação dos placóides nasais resulta da expressão do gene *PAX6* e ação do ácido retinóico produzido no prosencéfalo (CARLSON, 2014). Até o início da 5ª semana, a proeminência frontonasal é uma estrutura dominante no desenvolvimento da face. Os placóides nasais são invaginados, através da sinalização das proteínas *WNTs*, e originam as fossetas nasais (GUPTA *et al.*, 2020). Esse processo resulta em uma crista tecidual que dará origem aos pares de proeminências nasais laterais e nasais mediais, em torno de cada uma das fossetas nasais (SADLER, 2016). O *SHH* é expresso na ectoderme das proeminências nasais mediais e, depois, na base das fossetas nasais (GUPTA *et al.*, 2020). Durante a 5ª e 6ª semana, as proeminências maxilares continuam seu desenvolvimento e, conseqüentemente, provocam o deslocamento das proeminências nasais laterais e mediais em direção à linha média, até que ocorra a fusão entre elas, resultando na formação do lábio superior, maxila, filtro e palato primário (SADLER, 2016; HONRADO, BRADLEY, LARRABEE JR, 2018). Entre as proeminências maxilares e nasais laterais está localizado o sulco nasal, estrutura que determina a região onde o sulco nasolacrimonial será desenvolvido (HONRADO, BRADLEY, LARRABEE JR, 2018). A ectoderme do assoalho do sulco nasolacrimonial forma um cordão que dará origem ao ducto nasolacrimonial e, sua extremidade superior, ao saco lacrimal (SADLER, 2016). Depois que esse cordão se solta da ectoderme, as proeminências nasais mediais e laterais se fusionam (SADLER, 2016).

Já a etapa esquelética do desenvolvimento nasal se inicia com a condensação das células-tronco derivadas da mesoderme da crista neural e a ativação dos genes *SOX9* e *MSX2*. Na 5ª semana, o septo nasal origina-se da proeminência frontal e cresce no sentido ântero-posterior. O septo nasal compreende a cartilagem da placa do etmoide e do vômer, que possui alta expressão de receptores de *BMP*. As estruturas cartilaginosas podem sofrer dois destinos: a ossificação ou a reabsorção. A proteína *SOX9* ativa o promotor de colágeno tipo II e o *BMP4*, este último responsável pela condrogênese, processo de formação das cartilagens. Além disso,



a SOX9 também é responsável pela ativação dos promotores dos marcadores de cartilagem, enquanto a MSX2 reprime a condrogênese mediada pelo SOX9. Durante a 6ª semana, as cartilagens da cápsula nasal já podem ser identificadas. As estruturas externas do nariz desenvolvidas, nesse momento, incluem a ponte nasal, formada através da proeminência frontonasal; a crista e a ponta nasal, formadas pelas proeminências nasais mediais; a asa nasal e o par das cartilagens das asas, formadas a partir das proeminências nasais laterais. Na 8ª semana, o septo nasal é ossificado através de dois centros de ossificação, um em cada extremidade (GUPTA *et al.*, 2020). O segmento postero-superior do osso etmoide e o segmento postero-inferior do vômer sofrem ossificação, enquanto o segmento ântero-inferior do osso etmoide permanece como um septo cartilaginoso. As células-tronco mesenquimais sofrem diferenciação osteogênica, induzida pelo *BMP9*, e, mais tarde, pelo *TGFβ* (GUPTA *et al.*, 2020). O *BMP* pode também induzir o fator de transcrição do gene *RUNX2*, um marcador da osteogênese. O *RUNX2* é um dos pré-requisitos para a diferenciação dos osteoblastos e da formação de cartilagens e ossos. A ossificação dos ossos nasais ocorre a partir de um único centro de ossificação, originado a partir da membrana que recobre a cápsula nasal cartilaginosa, no início do 3º mês gestacional (GUPTA *et al.*, 2020).

Tendo como base os aspectos do desenvolvimento nasal normal, é possível supor que o osso ectópico na região nasal pode ter sido originado de ossificação anormal de estruturas cartilaginosas, mais especificamente da cartilagem septal. Essa ossificação anormal poderia estar relacionada a desregulação (com perda ou ganho de função) de genes que controlam a osteogênese, tais como *BMP9*, *TGFβ* e *RUNX2*. Recentemente, Lehalle *et al.* (2022) estudando pacientes com síndrome de Pai e outros quadros sobrepostos, cursando com displasia frontonasal e pólipos nasais, incluindo a síndrome OAFN, encontraram uma variante não descrita nos bancos de dados do GnomAD, no gene *TGFBRAP1*. Esse gene codifica uma proteína que se associa ao receptor do *TGFβ*, atuando na cascata de sinalização do *TGFβ*. Desta forma, genes da via *TGFβ* poderiam estar envolvidos na etiologia da síndrome OAFN. Estudos moleculares futuros poderiam esclarecer esse assunto.



## **7 CONCLUSÕES**

---



## 7 CONCLUSÕES

Do presente estudo de 34 indivíduos com o diagnóstico clínico de síndrome oculoauriculofrontonasal, podemos concluir que:

- Os principais achados clínicos são hipertelorismo ocular, nariz largo e/ou bífido e assimetria facial, resultante da hipoplasia mandibular.
- A frequência dos principais achados corroboram com eficiência dos critérios de inclusão estabelecidos por Guion-Almeida (2000) e o critério diagnóstico proposto por Lehalle *et al.* (2018).
- As fissuras raras da face fazem parte do espectro clínico da síndrome. Devido sua frequência, a fissura de asa nasal (Tessier 2) é considerada um achado relevante e pode auxiliar no diagnóstico clínico da síndrome OAFN.
- O osso nasal ectópico é um achado radiológico de extrema relevância para auxiliar no diagnóstico clínico.
- A tomografia computadorizada é fundamental para elucidar o diagnóstico e direcionar ao tratamento mais adequado.
- A síndrome OAFN é caracterizada por heterogeneidade clínica e, provavelmente, etiológica. Essa heterogeneidade pode ser observada nos diferentes grupos formados.
- Os principais diagnósticos diferenciais incluem o EOAV, a DFN e a síndrome de Pai.
- Com o aumento de casos descritos, e a formação de grupos homogêneos, a investigação genética a respeito da etiologia da síndrome OAFN poderá ser mais direcionada, aumentando a probabilidade de obtenção de resultados para elucidar sua causa.
- A investigação citogenética e molecular, através do sequenciamento de genes específicos e de exoma, não mostrou alterações que pudessem estar associadas ao fenótipo dos indivíduos.
- A etiologia da síndrome OAFN permanece desconhecida e sugere modelos de herança não tradicionais.
- A etiologia sugerida para o Grupo 2 inclui alterações pós-zigóticas, especialmente mosaicismo tecido-específico e disrupções.



## **REFERÊNCIAS**

---





## REFERÊNCIAS

- ABDELMAABOUD, M.; NIMERI, N. Pai syndrome: first reported case in Qatar and review of literature of previously published cases. **BMJ Case Rep**, v. 2012, p. bcr0220125940, 2012.
- ADOLPHS, N. *et al.* The oculo-auriculo-fronto-nasal syndrome (OAFNS) – Description of a rare and complex craniofacial deformity and its interdisciplinary management before school age. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 40, n. 8, p. 668-674, 2012.
- AL-GAZALI, L. I. *et al.* Severe facial clefting, limbic dermoid, hypoplasia of the corpus callosum, and multiple skin appendages: Severe frontofacionasal “dysplasia” or newly recognised syndrome?. **Am J Med Genet**, v. 63, n. 2, p. 346-347, 1996.
- BARBERO, P. *et al.* Acitretin embryopathy: a case report. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 70, n. 10, p. 831-833, 2004.
- BARISIC, I. *et al.* Prevalence, prenatal diagnosis and clinical features of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a registry-based study in Europe. **Eur J Hum Genet**, v. 22, n. 8, p. 1026-1033, 2014.
- BELEZA-MEIRELES, A. *et al.* Oculo-auriculo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update. **J Med Genet**, v. 51, n. 10, p. 635-645, 2014.
- BERENGUER, M. *et al.* A novel de novo mutation in MYT1, the unique OAVS gene identified so far. **Eur J Hum Genet**, v. 25, n. 9, p. 1083-1086, 2017.
- BORUMANDI, F. *et al.* A diagnostic conundrum: Ectopic nasal ossification, submucosal alveolar cleft, absent posterior Atlantal arch, and corpus callosum Lipoma. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 52, n. 6, p. 761-765, 2015.
- BORZABADI-FARAHANI, Ali *et al.* A rare case of accessory maxilla and bilateral Tessier no. 7 clefts, a 10-year follow-up. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 41, n. 6, p. 527-531, 2013.
- CAREY, J. C.; YONG, S. L. Frontonasal dysplasia and the Goldenhar syndrome: the oculo-auriculo-frontonasal syndrome. In: **MARCH OF DIMES CONFERENCE ON MALFORMATIONS AND MORPHOGENESIS**, 1981. Hanover, New Hampshire: Dartmouth College, 1981.
- CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Tradução: Adriana P. Nascimento *et al.* 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 520 p.

CASEY, H. D. *et al.* Frontonasal malformation and the oculoauriculovertebral spectrum: the oculoauriculofrontonasal syndrome. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 33, n. 6, p. 519-523, 1996.

COHEN JR, M. M. Variability versus " incidental findings" in the first and second branchial arch syndrome: unilateral variants with anophthalmia. **Birth Defects Orig Artic Ser**, v. 7, n. 7, p. 103-108, 1971.

COHEN JR, M. M.; ROLLNICK, B. R.; KAYE, C. I. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. **Cleft Palate J**, v. 26, n. 4, p. 276-286, 1989.

DE DIE-SMULDERS, C. E. M. *et al.* Severe limb defects and craniofacial anomalies in a fetus conceived during acitretin therapy. **Teratology**, v. 52, n. 4, p. 215-219, 1995.

DEMYER, W. The median cleft face syndrome: differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip, and palate. **Neurology**, v. 17, n. 10, p. 961-971, 1967.

DIXON, M. J. *et al.* Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. **Nat Rev Genet**, v. 12, n. 3, p. 167-178, 2011.

EGIER, D. *et al.* Bilateral complete isolated cryptophthalmos: a case report. **Ophthalmic Genet**, v. 26, n. 4, p. 185-189, 2005.

EVANS, K. N. *et al.* Oculoauriculofrontonasal syndrome: case series revealing new bony nasal anomalies in an old syndrome. **Am J Med Genet A**, v. 161, n. 6, p. 1345-1353, 2013.

EVANS, K. N.; HING, A. V.; CUNNINGHAM, M. L. Craniofacial malformations. In: JUUL, S. E. *et al.* **Avery's Diseases of the Newborn**. Elsevier, 2018, cap. 100, p. 1417-1437.

FARLIE, P. G. *et al.* Frontonasal dysplasia: towards an understanding of molecular and developmental aetiology. **Mol Syndromol**, v. 7, n. 6, p. 312-321, 2016.

FEINGOLD, M.; BAUM, J. Goldenhar's syndrome. **Am J Dis Child**, v. 132, n. 2, p. 136-138, 1978.

FLEISCHER-PETERS A. Das Goldenhar-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung der Kiefermissbildungen. **Dtsch Zahnarztl Z**, v. 24, n. 6, p. 545-551, 1969.

FONTAINE, G. *et al.* La dysplasie fronto-nasale (A propos de quatre observations). **J Genet Hum**, v. 31, n. 5, p. 351-365, 1983.

- GABBETT, M. T. *et al.* Characterizing the oculoauriculofrontonasal syndrome. **Clin Dysmorphol**, v. 17, n. 2, p. 79-85, 2008.
- GASS, J. R. *et al.* Familial correlations and heritability of maxillary midline diastema. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 123, n. 1, p. 35-39, 2003.
- GAWRYCH, E.; JANISZEWSKA-OLSZOWSKA, J.; CHOJNACKA, H. Oculoauriculovertebral spectrum with a full range of severe clinical manifestations—case report. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 42, n. 8, p. 2064-2068, 2014.
- GEIGER, J.-M.; BAUDIN, M.; SAURAT, J.-H. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. **Dermatology**, v. 189, n. 2, p. 109-116, 1994.
- GOLABI, M.; GONZALES, M. C.; EDWARDS, M. S. A new syndrome of oculoauriculovertebral dysplasia and midline craniofacial defect: the oculoauriculofrontonasal syndrome. Two new cases in sibs. **Birth Defects**, v. 19, n. 5, p. 183-184, 1983.
- GOLDENHAR, M. Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille, in particulier le syndrome dermoide epibulbaire-appendices auriculaires-fistula auris congenita et ses relations avec la dysostose mandibulo-faciale. **J Genet Hum**, v. 1, p. 243-282, 1952.
- GORDON, C. T. *et al.* De novo mutations in SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome and abrogate nasal development. **Nat Genet**, v. 49, n. 2, p. 249-255, 2017.
- GORLIN, R. J. *et al.* Oculoauriculovertebral dysplasia. **J Pediatr**, v. 63, n. 5, p. 991-999, 1963.
- GORLIN, R. J.; COHEN JR, M. M.; HENNEKAM, R. C. M. **Syndromes of the head and neck**. 4. ed. Oxford University Press, 2001. 1344p.
- GRABB, W. C. The first and second branchial arch syndrome. **Plast Reconstr Surg**, v. 36, n. 5, p. 485-508, 1965.
- GRAEME-COOK, F.; PILCH, B. Z. Hamartomas of the nose and nasopharynx. **Head Neck**, v. 14, n. 4, p. 321-327, 1992.
- GUION-ALMEIDA, M. L. *et al.* Frontonasal dysplasia: analysis of 21 cases and literature review. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 25, n. 2, p. 91-97, 1996.
- GUION-ALMEIDA, M. L.; LOPES, V. L. Oculoauriculofrontonasal spectrum in an adult Brazilian male. **Clin Dysmorphol**, v. 6, n. 3, p. 251-255, 1997.
- GUION-ALMEIDA, M. L.; RICHIERI-COSTA, A. New syndrome of growth and mental retardation, structural anomalies of the central nervous system, and first branchial

arch, anophthalmia, heminasal a/hypoplasia, and atypical clefting: report on four Brazilian patients. **Am J Med Genet**, v. 87, n. 3, p. 237-244, 1999.

GUION-ALMEIDA, M. L. **Hipertelorismo e defeitos de linha média facial estudo genético-clínico de uma amostra de pacientes**. 2000. 268p. Tese (Doutorado em Pediatria) Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

GUION-ALMEIDA, M. L.; MACHADO-PAULA, L. A.; RICHIERI-COSTA, A. Newly recognized syndrome with heminasal aplasia and ocular anomalies or wider spectrum of heminasal aplasia/atypical clefting syndrome?. **Am J Med Genet A**, v. 129, n. 2, p. 156-161, 2004.

GUION-ALMEIDA, M. L. *et al.* A new syndrome with growth and mental retardation, mandibulofacial dysostosis, microcephaly, and cleft palate. **Clin Dysmorphol**, v. 15, n. 3, p. 171-174, 2006.

GUION-ALMEIDA, M. L. *et al.* Pai syndrome: report of seven South American patients. **Am J Med Genet A**, v. 143, n. 24, p. 3273-3279, 2007.

GUION-ALMEIDA, M. L. *et al.* 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 A**, v. 149, n. 12, p. 2762-2764, 2009.

GUION-ALMEIDA, M. L.; RICHIERI-COSTA, A. Fronto-nasal dysgenesis, first branchial arch anomalies, and pericallosal lipoma: a new subtype of fronto-nasal dysgenesis. **Am J Med Genet A**, v. 152, n. 8, p. 2039-2042, 2010.

GUPTA, J. S.; GUPTA, S. D.; PRASHAR, S. K. Oculo-auricular cranial dysplasia. **Br J Ophthalmol**, v. 52, n. 4, p. 346, 1968.

GUPTA, P. *et al.* A review of genetics of nasal development and morphological variation. **J Family Med Prim Care**, v. 9, n. 4, p. 1825, 2020.

GUSTAVSON, E. E.; CHEN, H. Goldenhar syndrome, anterior encephalocele, and aqueductal stenosis following fetal primidone exposure. **Teratology**, v. 32, n. 1, p. 13-17, 1985.

HANSEN, M. *et al.* Treacher Collins syndrome: phenotypic variability in a family including an infant with arhinia and uveal colobomas. **Am J Med Genet**, v. 61, n. 1, p. 71-74, 1996.

HERMANN J.; OPITZ, J. M. A. A dominantly inherited first arch syndrome. **Birth Defects Orig Artic Ser**, v. 5, p. 110-112, 1969.

- HEVER, A. M.; WILLIAMSON, K. A.; VAN HEYNINGEN, V. Developmental malformations of the eye: the role of PAX6, SOX2 and OTX2. **Clin Genet**, v. 69, n. 6, p. 459-470, 2006.
- HONRADO, C. P.; BRADLEY, D. T.; LARRABEE JR, W. F. Facial Embryology. In: **Master Techniques in Facial Rejuvenation**. Elsevier, 2018. p. 1-5.
- HOU, M. *et al.* Lateral or oblique facial clefts associated with accessory maxillae: Review of the literature and report of a case. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 43, n. 5, p. 585-592, 2015.
- HUCKSTADT, V. *et al.* Síndrome de Pai: dos nuevos casos con manifestaciones inusuales. **Arch Argent Pediatr**, v. 116, n. 2, p. e336-e340, 2018.
- HUNTER, A. *et al.* Elements of morphology: standard terminology for the ear. **Am J Med Genet A**, v. 149, n. 1, p. 40-60, 2009.
- ISHMAEL, H. A. *et al.* Oculoauriculofrontonasal syndrome (OAFNS) in a nine-month-old male. **Am J Med Genet**, v. 107, n. 2, p. 168-173, 2002.
- ITO, R. *et al.* Oculo-Auriculo-Fronto-Nasal Syndrome With Duane Retraction Syndrome and Dysplastic Bony Structure in the Midline of Nose. **J Craniofac Surg**, v. 30, n. 6, p. e576-e578, 2019.
- JOHNSON, J. M. *et al.* Early prenatal diagnosis of oculoauriculofrontonasal syndrome by three-dimensional ultrasound. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 25, n. 2, p. 184-186, 2005.
- JOOS, U.; ANASTASSOV, G. E. Treatment of craniofacial midline clefts in association with hamartomas: Report of three cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 56, n.3, p. 383-392, 1998.
- JUGESSUR, A.; FARLIE, P. G.; KILPATRICK, N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. **Oral Dis**, v. 15, n. 7, p. 437-453, 2009.
- KALANTAR-HORMOZI, A. *et al.* Prevalence of rare craniofacial clefts. **J Craniofac Surg**, v. 28, n. 5, p. e467-e470, 2017.
- KENNEDY, D. S.; VAUGHAN, J.; WATSON, G. The oculoauriculofrontonasal syndrome: a new case with correlation of antenatal ultrasound features and postmortem findings. Randwick. **New South Wales, Australia: Australian Birth Defects Society Inc**, 1998.
- KIRKE, D. K. Goldenhar's syndrome: Two cases of oculo-auriculo-vertebral dysplasia occurring in full-blood Australian aboriginal sisters. **Aust Paediatr J**, v. 6, n. 4, p. 213-214, 1970.

- KRAUSE, U. The syndrome of Goldenhar affecting two siblings. **Acta Ophthalmol (Copenh)**, v. 48, n. 3, p. 494-499, 1970.
- LEE, C. S.; LI, K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. **Expert Opin Drug Saf**, v. 8, n. 6, p. 769-779, 2009.
- LEHALLE, D. *et al.* Clinical delineation of a subtype of frontonasal dysplasia with creased nasal ridge and upper limb anomalies: Report of six unrelated patients. **Am J Med Genet A**, v. 173, n. 12, p. 3136-3142, 2017.
- LEHALLE, D. *et al.* The oculoauriculofrontonasal syndrome: Further clinical characterization and additional evidence suggesting a nontraditional mode of inheritance. **Am J Med Genet A**, v. 176, n. 12, p. 2740-2750, 2018.
- LEHALLE, D. *et al.* Toward clinical and molecular dissection of frontonasal dysplasia with facial skin polyps: From Pai syndrome to differential diagnosis through a series of 27 patients. **Am J Med Genet A**, 2022. No prelo.
- LESLIE, E. J.; MARAZITA, M. L. Genetics of cleft lip and cleft palate. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**, v. 163, n. 4, p. 246-258, 2013.
- LINES, M. A. *et al.* Haploinsufficiency of a spliceosomal GTPase encoded by EFTUD2 causes mandibulofacial dysostosis with microcephaly. **Am J Hum Genet**, v. 90, n. 2, p. 369-377, 2012.
- LOPEZ, E. *et al.* Mutations in MYT1, encoding the myelin transcription factor 1, are a rare cause of OAVS. **J Med Genet**, v. 53, n. 11, p. 752-760, 2016.
- LUQUETTI, D. V. *et al.* "Mandibulofacial dysostosis with microcephaly" caused by EFTUD2 mutations: expanding the phenotype. **Am J Med Genet A**, v. 161, n. 1, p. 108-113, 2013.
- MORRISON, J. *et al.* Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). **Am J Med Genet**, v. 44, n. 4, p. 425-428, 1992.
- MOSSEY, P. A.; MODELL, B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. **Front Oral Biol**, v. 16, p. 1-18, 2012.
- MUSARELLA, M. A.; YOUNG, I. D. A patient with median cleft face anomaly and bilateral Goldenhar anomaly. **Am J Med Genet Suppl**, v. 25, n. S2, p. 135-141, 1986.
- NAIDICH, T. P. *et al.* Median cleft face syndrome: MR and CT data from 11 children. **J Comput Assist Tomogr**, v. 12, n. 1, p. 57-64, 1988.
- NUVVULA, S. *et al.* Etiological factors of the midline diastema in children: A systematic review. **Int J Gen Med**, v. 14, p. 2397, 2021.

Online Mendelian Inheritance in Man - **OMIM®**. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University: Baltimore, MD, 2022. Disponível em: <https://www.omim.org>.

ORTIZ-MONASTERIO, F.; DEL CAMPO, A. F.; DIMOPULOS, A. Nasal clefts. **Ann Plast Surg**, v. 18, n. 5, p. 377-397, 1987.

PAI, G. S.; LEVKOFF, A. H.; LEITHISER JR, R. E. Median cleft of the upper lip associated with lipomas of the central nervous system and cutaneous polyps. **Am J Med Genet**, v. 26, n. 4, p. 921-924, 1987.

RAHIMOV, F. *et al.* GLI2 mutations in four Brazilian patients: how wide is the phenotypic spectrum?. **Am J Med Genet A**, v. 140, n. 23, p. 2571-2576, 2006.

RAHIMOV, F.; JUGESSUR, A.; MURRAY, J. C. Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 49, n. 1, p. 73-91, 2012.

REGENBOGEN, L. *et al.* Further evidence for an autosomal dominant form of oculoauriculovertebral dysplasia. **Clin Genet**, v. 21, n. 3, p. 161-167, 1982.

RENKEMA, R. W. *et al.* Vertebral anomalies in craniofacial microsomia: a systematic review. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 46, n. 10, p. 1319-1329, 2017.

ROLLNICK, B. R.; KAYE, C. I. Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. **Am J Med Genet**, v. 15, n. 2, p. 233-253, 1983.

ROLLNICK, B. R. *et al.* Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients. **Am J Med Genet**, v. 26, n. 2, p. 361-375, 1987.

ROMÁN CORONA-RIVERA, J. *et al.* Airway anomalies in the oculoauriculofrontonasal syndrome. **Clin Dysmorphol**, v. 16, n. 1, p. 43-45, 2007.

ROSENSTEIN, S. W. Pathological and Congenital Disturbances: The Orthodontic Viewpoint. **J Am Dent Assoc**, v. 82, n. 4, p. 871-875, 1971.

RUSSELL, K. A.; FOLWARCZNA, M. A. Mesiodens - diagnosis and management of a common supernumerary tooth. **J Can Dent Assoc**, v. 69, n. 6, p. 362-367, 2003.

SADLER, T. W. **Langman: embriologia médica**. Tradução: Estela Bevilacqua. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 586 p.

SAMUEL, A. *et al.* Six3 regulates optic nerve development via multiple mechanisms. **Sci Rep**, v. 6, n. 1, p. 1-14, 2016.

SARAUX, H.; GRIGNON, J. L.; DHEMY, P. A family with Franceschetti-Goldenhar syndrome. **Bull Soc Ophthalmol Fr**, v. 64, p. 705-707, 1968.

- SEDANO, H. O.; GORLIN, R. J. Familial occurrence of mesiodens. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 27, n. 3, p. 360-362, 1969.
- SEDANO, H. O. *et al.* Frontonasal dysplasia. **J Pediatr**, v. 76, n. 6, p. 906-913, 1970.
- SEDANO, H. O.; GORLIN, R. J. Frontonasal malformation as a field defect and in syndromic associations. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 65, n. 6, p. 704-710, 1988.
- SETÓ-SALVIA, N.; STANIER, P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: association with other common anomalies. **Eur J Med Genet**, v. 57, n. 8, p. 381-393, 2014.
- SETZER, E. S. *et al.* Etiologic heterogeneity in the oculoauriculovertebral syndrome. **J Pediatr**, v. 98, n. 1, p. 88-90, 1981.
- SINGER, S. L. *et al.* Familial hemifacial microsomia due to autosomal dominant inheritance. Case reports. **Aust Dent J**, v. 39, n. 5, p. 287-291, 1994.
- SITZMANN, F. C.; SCHUCH, P. Das Goldenhar-Syndrom. **Z Kinderheilkunde**, v. 93, n. 1, p. 40-45, 1965.
- SLAVOTINEK, A. M.; TIFFT, C. J. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. **J Med Genet**, v. 39, n. 9, p. 623-633, 2002.
- STOLL, C. *et al.* A family with dominant oculoauriculovertebral spectrum. **Am J Med Genet**, v. 78, n. 4, p. 345-349, 1998.
- STUPPIA, L. *et al.* Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. **J Craniofac Surg**, v. 22, n. 5, p. 1722-1726, 2011.
- SUMMIT, R. Familial goldenhar syndrome. **Birth defects**, v. 5, p. 106-109, 1969.
- SUN, M. *et al.* A rare case of accessory maxilla: a case report and literature review of Tessier no. 7 clefts. **J Int Med Res**, v. 48, n. 5, p. 0300060520925680, 2020.
- TANNA, N. *et al.* Paramedian mandibular cleft: revisiting the Tessier classification. **J Craniofac Surg**, v. 23, n. 1, p. e38-e40, 2012.
- TARATETA, A.; REBOA, E.; BUFFONI, L. Median cleft face syndrome. Report of a case. **Minerva Pediatr**, v. 30, n. 1, p. 53-60, 1978.
- TASSE, C. *et al.* Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. **Eur J Med Genet**, v. 48, n. 4, p. 397-411, 2005.



- TASSE, C. *et al.* A family with autosomal dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. **Clin Dysmorphol**, v. 16, n. 1, p. 1-7, 2007.
- TENCONI, R.; HALL, B. D. Hemifacial microsomia: phenotypic classification, clinical implications, and genetic aspects. *In: Treatment of Hemifacial Microsomia*. New York: Alan R. Liss, 1983. cap. 2, p. 39-49.
- TERRAZAS, K. *et al.* Rare syndromes of the head and face: mandibulofacial and acrofacial dysostoses. **Wiley Interdiscip Rev Dev Biol**, v. 6, n. 3, p. e263, 2017.
- TESSIER, P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. **J Maxillofac Surg**, v. 4, p. 69-92, 1976.
- TESSIER, P.; CIMINELLO, F. S.; WOLFE, S. A. The arrhinias. **Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg**, v. 43, n. 4, p. 177-196, 2009.
- THOMAS, I. T. *et al.* Isolated and syndromic cryptophthalmos. **Am J Med Genet**, v. 25, n. 1, p. 85-98, 1986.
- TILLMAN, H. H. Mandibulofacial dysostosis: Report of three cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 23, n. 5, p. 638-647, 1967.
- TIMBERLAKE, A. T. *et al.* Haploinsufficiency of SF3B2 causes craniofacial microsomia. **Nat Commun**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2021.
- TORIELLO, H. V.; HIGGINS, J. V.; MANN, R. Oculoauriculofrontonasal syndrome: report of another case and review of differential diagnosis. **Clin Dysmorphol**, v. 4, n. 4, p. 338-346, 1995.
- TRAINOR, P. A.; ANDREWS, B. T. Facial dysostoses: etiology, pathogenesis and management. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**, v. 163C, n. 4, p. 283-294, 2013.
- TUNC, T. *et al.* Oculoauriculofrontonasal dysplasia syndrome with additional clinical features. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 54, n. 6, p. 749-753, 2017.
- TWIGG, S. R. F. *et al.* Frontorhiny, a distinctive presentation of frontonasal dysplasia caused by recessive mutations in the ALX3 homeobox gene. **Am J Hum Genet**, v. 84, n. 5, p. 698-705, 2009.
- VENDRAMINI, S.; RICHIERI-COSTA, A.; GUION-ALMEIDA, M. L. Oculoauriculovertebral spectrum with radial defects: a new syndrome or an extension of the oculoauriculovertebral spectrum? Report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. **Eur J Hum Genet**, v. 15, n. 4, p. 411, 2007.

VENDRAMINI-PITTOLI, S.; KOKITSU-NAKATA, N. M. Oculoauriculovertebral spectrum: report of nine familial cases with evidence of autosomal dominant inheritance and review of the literature. **Clin Dysmorphol**, v. 18, n. 2, p. 67-77, 2009.

VENDRAMINI-PITTOLI, S. *et al.* An unusual presentation of oculoauriculovertebral spectrum with a Tessier 30 cleft: report on two cases. **Clin Dysmorphol**, v. 24, n. 4, p. 144-150, 2015.

WIECZOREK, D. Human facial dysostoses. **Clin Genet**, v. 83, n. 6, p. 499-510, 2013.

WU, E.; VARGEVIK, K.; SLAVOTINEK, A. M. Subtypes of frontonasal dysplasia are useful in determining clinical prognosis. **Am J Med Genet A**, v. 143, n. 24, p. 3069-3078, 2007.

ZAMARIOLLI, M *et al.* Novel MYT1 variants expose the complexity of oculo-auriculo-vertebral spectrum genetic mechanisms. **Am J Med Genet A**, v. 185, n. 7, p. 2056-2064, 2021.

# APÊNDICES

---



---

 APÊNDICE 1 – Protocolo de pesquisa
 

---



**Nome:** \_\_\_\_\_ **RG-HRAC:** \_\_\_\_\_

**Idade:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** ( ) M ( ) F

**Idade na concepção:** Mãe: \_\_\_\_\_ Pai: \_\_\_\_\_

**Intercorrências gestacionais:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Parto:** ( ) Normal ( ) Cesáreo **Idade gestacional:** \_\_\_\_\_ semanas

**Medidas antropométricas:**

PN: \_\_\_\_\_g EN: \_\_\_\_\_cm

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ PC: \_\_\_\_\_cm DICI: \_\_\_\_\_cm DICE: \_\_\_\_\_cm

**Achados clínicos:**

Fissuras: ( ) FL ( ) FLP ( ) FP ( ) Tessier número: \_\_\_\_\_

( ) Hipertelorismo ocular

( ) Dermoide epibulbar – ( ) D ( ) E ( ) Bi

( ) Coloboma de pálpebra – ( ) Sup ( ) Inf

( ) Microtia – Tipo: ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

( ) Apêndice pré-auricular – ( ) D ( ) E ( ) Bi

( ) Nariz bífido

( ) Assimetria de face

( ) Agenesia de corpo caloso

( ) Lipoma de corpo caloso

( ) Cardiopatia congênita

( ) Outros:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



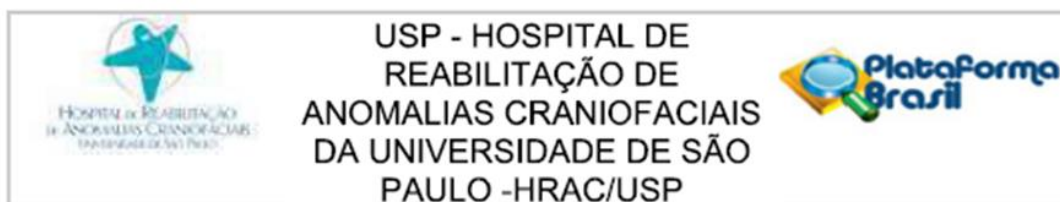
**ANEXOS**

---





## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC/USP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA****Título da Pesquisa:** Síndrome oculoauriculofrontonasal: caracterização fenotípica**Pesquisador:** HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

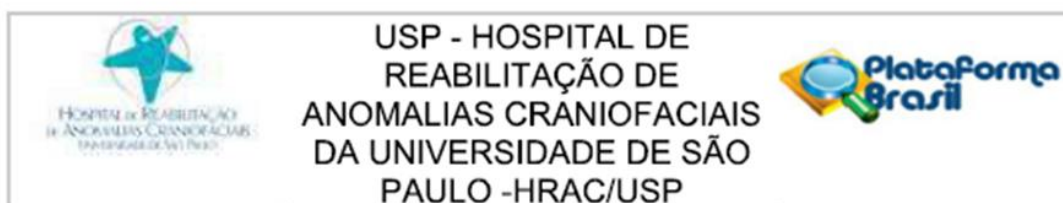
**Versão:** 5**CAAE:** 26618719.4.0000.5441**Instituição Proponente:** Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 4.562.854**Apresentação do Projeto:**

Trata-se da 3ª apresentação da emenda do projeto de dissertação intitulado "Síndrome oculoauriculofrontonasal: caracterização fenotípica", de autoria de Henrique Regonaschi Serigatto sob orientação da Dra. Roseli Maria Zechi Ceide e co-orientação de Dra. Nancy Mizue Kokitsu Nakata, tendo com equipe de pesquisa a Dra Siulan Vendramini Paulovich Pittoli e o Prof Dr Cristiano Tonello, estava sob pendência para adequação dos documentos TCLEs e TALEs. Em resposta, os pesquisadores encaminharam a este CEP as adequações solicitadas.

Segundo os autores (documentos PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1673819\_E1.pdf de 08/02/2021 e Projeto\_Emenda\_Pendencia.docx, de 15/01/2021):

As anomalias craniofaciais são resultantes do crescimento e/ou desenvolvimento anormal das estruturas da face e do crânio. Dentre elas, a fissura orofacial é a mais comum, manifestando de duas maneiras: isolada ou síndrômica. Um dos quadros com fissura síndrômica é a síndrome oculoauriculofrontonasal. Devido ao fato de ser uma síndrome rara, o presente estudo busca refinar a caracterização clínica desses indivíduos com envolvimento de anomalias de primeiro e segundo arcos faríngeos e linha média. O presente trabalho contempla um estudo retrospectivo e prospectivo, cujo grupo amostral incluirá 20 indivíduos cadastrados no Hospital de Reabilitação de

**Endereço:** Rua Silvío 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: 4.562.854

Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC/USP) com o diagnóstico clínico de síndrome oculoauriculofrontonasal. A caracterização fenotípica da casuística será feita por meio de uma entrevista onde serão abordadas informações pessoais, medidas antropométricas e histórico familiar, além da descrição dos achados clínicos e análise de exames de imagem. Os dados obtidos serão anotados em um protocolo de pesquisa e computados para elaboração de gráficos e tabelas, onde será feita a análise dos resultados.

Na metodologia do estudo está descrito (documento Projeto\_Emenda\_Pendencia.docx de 15/01/2021):

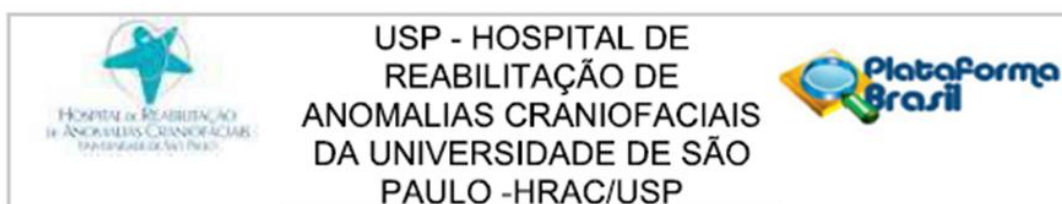
Trata-se de um estudo retrospectivo e prospectivo, no qual a amostra será composta por indivíduos cadastrados no HRAC/USP que atendam aos critérios estabelecidos. O critério de inclusão será de acordo com o utilizado por Guion-Almeida (2000), que inclui:

- Apresentar envolvimento de primeiro e segundo arcos faríngeos, incluindo anomalia auricular e/ou apêndice pré-auricular associado a comprometimento mandibular;
- Apresentar envolvimento do processo frontonasal, incluindo hipertelorismo ocular/aparente hipertelorismo ocular associado a, pelo menos, um defeito de fechamento de linha média craniofacial, comprometendo nariz e/ou lábio.

Para a composição da casuística serão considerados indivíduos de ambos os sexos, sem restrição de faixa etária, que atendam aos critérios estabelecidos e, estejam cadastrados na Base de Dados da Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do HRAC. Esses indivíduos cadastrados irão compor a amostra de maneira retrospectiva, por meio da análise de prontuários para obtenção das informações necessárias para preencher o Protocolo de Pesquisa (Apêndice 1). As informações serão obtidas a partir da ficha de Evolução da Genética Clínica, onde as anotações são realizadas por profissionais responsáveis pelo atendimento desses indivíduos.

Os indivíduos com diagnóstico clínico de OAFN que retornarem ao HRAC durante o período vigente dessa pesquisa e/ou vierem para a primeira avaliação ("Caso Novo") serão convidados pelos pesquisadores principais e/ou equipe de pesquisa para participar desse estudo e serão incluídos na amostra apenas quando concordarem com a participação, cientes dos objetivos, riscos e benefícios, e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1) e, nos casos em que o indivíduo for menor de 18 anos, o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Anexo 2, 3 e 4), aprovados, previamente, pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do HRAC/USP.

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



Continuação do Parecer: 4.562.854

Os indivíduos serão, então, atendidos, individualmente, na Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular (SGCBM), pelo pesquisador, supervisionado pelos profissionais da SGCBM e Equipe Craniofacial que fazem parte da equipe de pesquisa desse estudo, e/ou pelos membros da equipe de pesquisa. Será realizada entrevista com o paciente e/ou responsável para completar ou atualizar dados genético-clínico que inclui informações relacionadas ao histórico gestacional, peri e pós-natal, dados familiares, descrição dos sinais clínicos e medidas antropométricas. Resultados de exames clínicos e de imagem como ecografias, tomografias e ressonâncias magnéticas pertencentes ao paciente ou disponíveis no arquivo do HRAC/USP, serão considerados e incluídos nesse estudo. Os dados obtidos durante a entrevista serão anotados no Protocolo de Pesquisa (Apêndice 1) para computação e análise dos resultados com o auxílio de um computador pessoal e do software Microsoft Excel 2016, que será utilizado para a elaboração de gráficos e tabelas para melhor estruturação e análise dos dados obtidos.

Nos casos de indivíduos com diagnóstico de OAFN que ainda estão em tratamento no HRAC/USP, mas não retomaram, presencialmente, durante o período da coleta de dados, devido à ausência de agendamentos e/ou consultas, serão convidados a participar do estudo por meio de plataforma virtual. O contato telefônico será obtido a partir dos dados contidos na Ficha Cadastral do Paciente, devidamente anexada em seu prontuário. O contato inicial e o convite para participação da pesquisa serão realizados por meio de diálogo entre os pesquisadores e o indivíduo/responsável, via telefone, quando será informado sobre a realização da pesquisa, sua finalidade, os objetivos e os procedimentos. Caso o indivíduo/responsável manifeste interesse e deseje receber mais informações para participar, serão oferecidas duas opções:

1) Informação de um e-mail para contato, com a finalidade de envio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento Esclarecido (TALE) virtual em formato de formulário online, contendo todas as informações detalhadas sobre a pesquisa e os pesquisadores, por meio da plataforma Formulários Google.

TCLE - <https://forms.gle/RAzwGQFbDfLLi2HUA>

TCLE Responsáveis - <https://forms.gle/2GJGg1uRYknqog3AA>

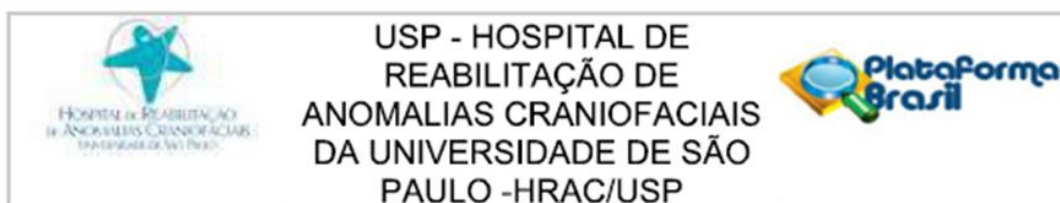
TALE (7-9 anos) - <https://forms.gle/FL7CnbffcAMp5PBr9>

TALE (10-14 anos) - <https://forms.gle/ThVWtrqCB1cgUchx6>

TALE (15-17 anos) - <https://forms.gle/UCEnuAe47NQQyhyh7>

2) Caso não tenha acesso à internet ou tenha dificuldade em acessá-la, o TCLE e TALE (aprovados

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



Continuação do Parecer: 4.562.854

pelo CEP-HRAC/USP) serão enviados para o endereço do indivíduo/responsável, via Correios, juntamente com as orientações e um envelope endereçado e selado para o reenvio da correspondência ao pesquisador, sem que haja ônus por parte do participante.

Caso o indivíduo aceite participar, dados como descrição clínica, altura, peso, perímetro cefálico, histórico familiar e gestacional, além de laudos de exames de imagem como raios X, ressonâncias magnéticas e tomografias, presentes em seu prontuário, serão transferidos para o Protocolo de Pesquisa (Apêndice 1). Os indivíduos cadastrados na SGCBM com diagnóstico inicial de OAFN, mas que durante evolução clínica e/ou reavaliação receberam o diagnóstico clínico-genético de qualquer outra síndrome conhecida serão excluídos desse estudo. O critério de exclusão incluirá, ainda, a ausência de registros precisos na documentação genético-clínica para os casos de estudo retrospectivos (os que não retomaram mais ao HRAC por motivo de óbito e/ou abandono do tratamento) e, aqueles que mesmo após atestado o diagnóstico de OAFN não concordarem em participar do estudo.

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo não foi modificado (documentos PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1673819\_E1.pdf de 08/02/2021 e Projeto\_Emenda\_Pendencia.docx de 15/01/2021):

#### Objetivo principal

- Caracterizar, clinicamente, uma amostra de indivíduos brasileiros com diagnóstico de síndrome oculoauriculofrontonasal.

#### Objetivos específicos

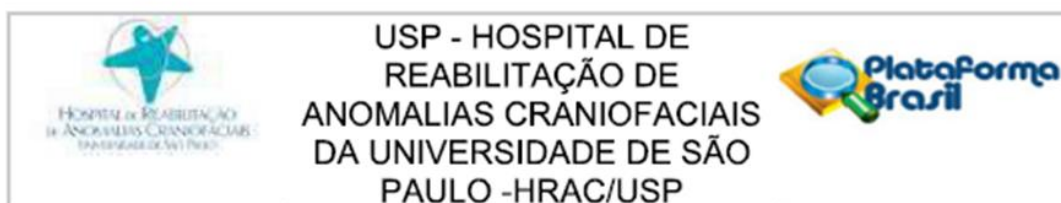
- Descrever os achados clínicos dos indivíduos da casuística
- Descrever as alterações estruturais de face, crânio e sistema nervoso central observadas em exames de imagem
- Contribuir com o esclarecimento da etiologia

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este item não foi alterado (documentos PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1673819\_E1.pdf de 08/02/2021 e Projeto\_Emenda\_Pendencia.docx de 15/01/2021):

Riscos: As entrevistas podem gerar constrangimento devido à exposição de informações pessoais

<b>Endereço:</b> Rua Silvío Marchione, 3-20	<b>CEP:</b> 17.012-900
<b>Bairro:</b> Vila Nova Cidade Universitária	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAURU
<b>Telefone:</b> (14)3235-8421	<b>Fax:</b> (14)3234-7818
	<b>E-mail:</b> cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 4.562.854

e/ou trazerem à memória situações que podem causar algum impacto no indivíduo. Outra forma de constrangimento pode advir do uso de imagens fotográficas no estudo, mesmo que mediante a autorização do participante de pesquisa e mesmo que registrada de maneira anônima.

**Benefícios:** Este estudo poderá ampliar o conhecimento a respeito do quadro clínico observado que, atualmente, possui poucos registros, e auxiliar no diagnóstico clínico desses indivíduos, além de prover informações para viabilizar futuros estudos moleculares para pesquisa relacionada à etiologia desse quadro.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os pesquisadores adequaram o projeto às restrições impostas pela pandemia de COVID-19, que resultou na redução de atendimento presencial no HRAC-USP, além das normas do Programa de Pós-Graduação do HRAC-USP que, por medidas de segurança, não permite o retorno dos alunos às atividades presenciais que envolvam atendimento de pacientes.

Desta forma o recrutamento dos pacientes para participação na pesquisa será feito, também, de forma virtual.

Nesta submissão, os pesquisadores encaminharam as correções/adequações solicitadas por este CEP dos documentos TCLEs e TALEs considerando o acesso à distância (não presencial).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos foram analisados anteriormente.

Nesta emenda os pesquisadores incluíram os seguintes documentos:

-TCLE para participante maior de idade (link ativo: <https://forms.gle/RAzwGQFbDfLLi2HUA>) (documento TCLE\_Online.pdf de 08/02/2021);

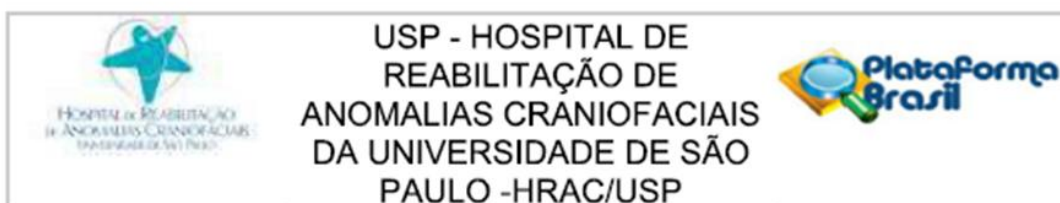
-TCLE para o responsável legal dos participantes menores de idade (link ativo: <https://forms.gle/2GJGg1uRYknqog3AA>) (documento TCLE\_Responsavel\_Online.pdf de 08/02/2021);

-TALE para participantes na faixa etária de 7-9 anos (link ativo: <https://forms.gle/FL7CnbffcAMp5PBr9>) (documento TALE\_7\_9\_Online.pdf de 08/02/2021);

-TALE para participantes na faixa etária de 10-14 anos (link ativo: <https://forms.gle/ThVWtrqCB1cgUchx6>) (documento TALE\_10\_14\_Online.pdf de 08/02/2021);

-TALE para participantes na faixa etária de 15-17 anos (link ativo: <https://forms.gle/UCEnuAe47NQQyhyh7>) (documento TALE\_15\_17\_Online.pdf de 08/02/2021).

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



Continuação do Parecer: 4.562.854

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

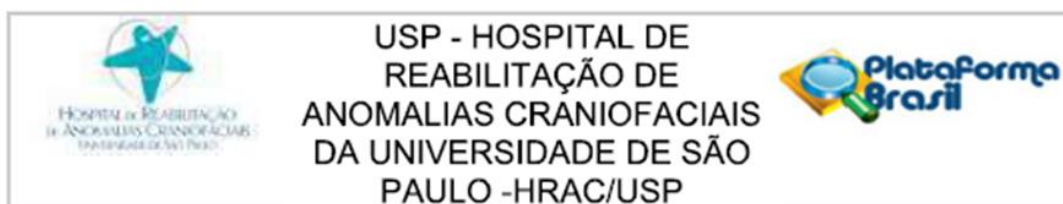
As seguintes adequações foram feitas (documento Pendencia\_2.docx de 08/02/2021):

1. A alínea ressarcimento foi adequada. Entretanto, a descrição dos procedimentos e a redação dos documentos TCLE para maiores de 18 anos (arquivo TCLE\_online.pdf de 15/01/2021) e TCLE para o responsável legal dos menores de idade (arquivo TCLE\_online\_responsavel.pdf de 15/01/2021), de modo geral, ainda está de difícil entendimento, especialmente considerando que será um convite à distância. Os pesquisadores devem atentar que este documento, que é o convite para participar da pesquisa, substituirá toda a explicação que o pesquisador faria verbalmente no atendimento presencial. Então, a linguagem a ser utilizada nesse caso deve incluir termos simples e evitar, o máximo possível, o uso de termos técnicos para que o participante consiga entender o propósito da pesquisa, o tipo de informação que será colhida sobre seu caso (e como), a fim de que tenha autonomia e discernimento suficientes para escolher se aceita ou não participar do estudo. Exemplos de termos que podem dificultar a compreensão do texto: "avaliação genético-clínica, histórico da gestação, participação opcional, delineamento do fenótipo, diagnóstico clínico, quadro clínico, estudos moleculares, conjunto de malformações, ressarcimento de despesas pessoais, compensação financeira, entre outras). De modo geral, o parágrafo "Procedimentos" está redigido de forma técnica. Além disso, solicita-se acrescentar nesses documentos a forma como se pretende fazer a divulgação dos resultados/publicação do estudo, como está descrito no TALE para a faixa etária de 15-17 anos de idade. Há necessidade de adequação destes dois documentos.

Resposta: Os TCLEs online foram alterados para uma linguagem de fácil entendimento para o indivíduo que receberá o convite, excluindo termos técnicos. Além disso, o item "Resultados" foi incluído nos TCLEs, conforme solicitado, explicando como será feita a divulgação e/ou publicação dos resultados. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Os TALEs para menores entre 10-14 anos (arquivo TALE\_online\_10\_14.pdf de 15/01/2021) e 15-17 anos (arquivo TALE\_online\_15\_17.pdf de 15/01/2021) estão adequados para as faixas etárias às quais se destinam. Entretanto, o TALE para menores entre 7-9 anos de idade precisa ser

**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: 4.562.854

refeito, utilizando termos mais simples, facilitando o entendimento da criança. É possível que algumas crianças nem sejam, ainda, alfabetizadas, razão pela qual a inclusão de figuras/desenhos ou esquemas pode facilitar o entendimento. Além disso, encorajamos os pesquisadores a incluir, para essa faixa etária, símbolos que representem a resposta da criança para "quero participar" e "não quero participar", como por exemplo, polegar para cima e polegar para baixo. A última página desse documento pressupõe que a criança seja alfabetizada, o que pode não ser verdade. Há necessidade de modificar, também, essa última página. Nos três TALEs (7-9, 10-14 e 15-17 anos) será necessário modificar o item "Qual a vantagem em participar?". Sugere-se um texto como: "a sua participação vai ajudar a termos mais informações sobre o que você apresenta..." não mencionando os pais/responsáveis. A forma como está descrito gera a falsa ideia de que, caso a criança não queira participar, os pais/responsáveis não terão informações detalhadas sobre as características do paciente. Solicita-se, ainda, corrigir os TALEs para menores entre 7-9 anos e 10-14 anos cujos itens "Qual o motivo dessa pesquisa" e "O que você vai fazer?" estão duplicados.

Resposta: O TALE para 7-9 anos de idade foi reformulado utilizando uma linguagem mais simples, foram incluídas imagens ilustrativas para resumir os procedimentos que serão utilizados na pesquisa e também imagens para ajudar o indivíduo responder se quer participar ou não da pesquisa. Nos três TALEs (7-9, 10-14, 15-17 anos) foi alterado o item "Qual a vantagem em participar?", conforme sugerido. Além disso, os itens duplicados nos TALEs para 7-9 e 10-14 anos foram corrigidos. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

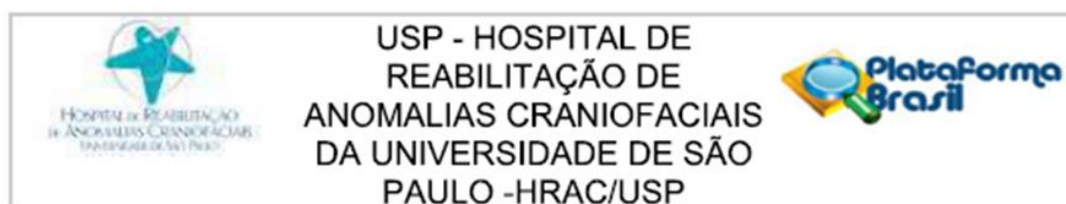
Diante das modificações feitas, sugiro ao CEP a aprovação desta emenda.

#### 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.

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



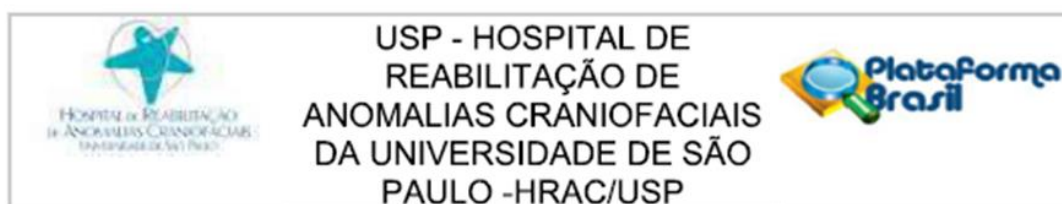
Continuação do Parecer: 4.562.854

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1673819_E1.pdf	08/02/2021 20:50:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Responsavel_Online.pdf	08/02/2021 20:49:00	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_15_17_Online.pdf	08/02/2021 20:48:05	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_10_14_Online.pdf	08/02/2021 20:47:50	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_7_9_Online.pdf	08/02/2021 20:47:40	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Online.pdf	08/02/2021 20:47:19	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Outros	Pendencia_2.docx	08/02/2021 20:44:39	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Outros	Term_Perm_Uso_Registro_Responsavel.pdf	15/01/2021 16:14:16	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Outros	Term_Perm_Uso_Registro_Paciente.pdf	15/01/2021 16:13:59	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Emenda_Pendencia.docx	15/01/2021 16:11:23	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestrado_Emenda.docx	30/11/2020 16:14:09	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Outros	Pendencia.pdf	06/01/2020 13:58:10	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_Mestrado_versao2.docx	20/12/2019 09:39:01	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito

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

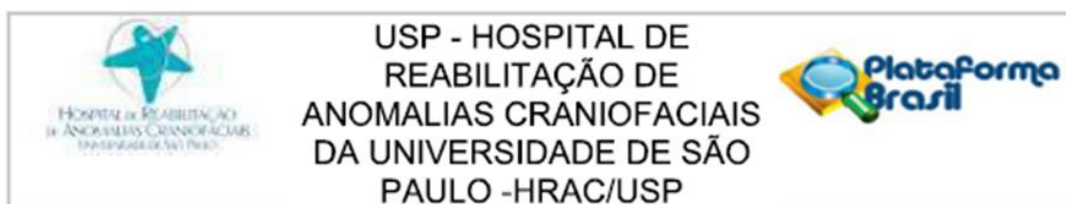




Continuação do Parecer: 4.562.854

Ausência	TCLE_Mestrado_versao2.docx	20/12/2019 09:39:01	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Responsavel.docx	20/12/2019 09:18:21	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Outros	Checklist_Prof_Pesq_120_2019.pdf	05/12/2019 12:32:17	Rafael Mattos de Deus	Aceito
Outros	Term_Comp_Tornar_Publico_Dest_Mat.pdf	05/12/2019 10:13:13	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Outros	Term_Comp_Pesq_Resp.pdf	05/12/2019 10:12:31	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Outros	Term_Comp_Conf_Aut_Dados.pdf	05/12/2019 10:11:57	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Outros	Carta_Encaminh_CEP.pdf	05/12/2019 10:09:32	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Mestrado15_17.pdf	05/12/2019 10:08:01	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Mestrado10_14.pdf	05/12/2019 10:07:49	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Mestrado7_9.pdf	05/12/2019 10:07:37	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Mestrado.pdf	05/12/2019 09:15:25	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Final.docx	05/12/2019 09:11:10	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Form_Cadastro_HRAC.pdf	05/12/2019 09:06:35	HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	05/12/2019 09:03:41	HENRIQUE REGONASCHI	Aceito

**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: 4.562.854

Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	05/12/2019 09:03:41	SERIGATTO	Aceito
----------------	-----------------	------------------------	-----------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BAURU, 26 de Fevereiro de 2021

---

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

**Endereço:** Rua Silvío 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