

## PERFIL CLÍNICO-ETIOLÓGICO DE INDIVÍDUOS COM ESPECTRO ÓCULO-AURÍCULO-VERTEBRAL ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM GENÉTICA NO SUS- ALAGOAS

Luna Lira Bergamini<sup>1</sup>, Gabriella da Silva Monteiro<sup>1</sup>, Janine Cabral Machado<sup>1,2</sup>, Samira Spineli Silva<sup>3,4</sup>, Luciano Padilha Alves<sup>10,11,12</sup>, Caroline Antunes de Almeida Costa<sup>13</sup>, Marshall Italo Barros Fontes<sup>5,6,7</sup>, Tarsis Paiva Vieira<sup>7,14</sup>, Vera Lúcia Gil-da-Silva-Lopes<sup>7,14</sup>, Diogo Lucas Lima do Nascimento<sup>15,16,17,18</sup>, Isabella Lopes Monlleó<sup>5,7,8,9</sup>

1. Acadêmica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas - UFAL
2. Odontóloga, Universidade Federal de Alagoas - UFAL
3. Biomédica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM
4. Mestre, Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP
5. Médico geneticista, Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes - UFAL
6. Professor, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL
7. Mestre e Doutor, Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP
8. Professora, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas - UFAL / Orientadora
9. Professora, Pós-graduação, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, UFAL
10. Médico Otorrinolaringologista, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
11. Mestre e Doutor, Ciências Médicas, Universidade Federal de São Paulo
12. Professor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas - UFAL
13. Médica Oftalmologista, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
14. Professor, Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP
15. Biomédico, Centro de Estudos Superiores de Maceió – CESMAC
16. Especialista em Citogenética Humana, Universidade Estácio de Sá - UNESA
17. Especialista em Análises Clínicas – Universidade Federal Fluminense - UFF
18. Citogeneticista, Setor de Genética Médica - UNCISAL

### Resumo:

Espectro Oculo-aurículo-vertebral (EOAV) apresenta grande impacto biopsicossocial, variabilidade fenotípica e heterogeneidade etiológica. Objetivo: descrever características clínico-etiológicas de indivíduos com EOAV acompanhados em serviço de genética no SUS-Alagoas. Métodos: dados clínicos foram colhidos com protocolo próprio. Cariótipo, MLPA e *aGH* foram utilizados para estudar a etiologia. Resultados e Discussão: Entre 13 indivíduos, Microssomia Hemifacial, Atresia do Meato Auditivo Externo, Microtia/Anotia, Hipoplasia Mandibular e Anormalidades Vertebrais foram os achados mais frequentes. Gemelaridade ocorreu em 5, cariótipo revelou um caso 47,XXY[40] e um 46,XX,t(7q8q)[20]. *MLPA* da região 22q11.2 (11 casos) e *aGH* (4 casos), sem alterações. Os resultados corroboram a literatura no que se refere à variabilidade clínica e heterogeneidade etiológica. O conhecimento dessas características favorece o incremento da qualidade da atenção à saúde de indivíduos com EOAV.

**Autorização legal:** Trabalho aprovado pelo CEP/UFAL CAAE: 63011716.5.0000.5013; parecer: 1.899.691.

**Palavras-chave:** Síndrome de Goldenhar; Microssomia Craniofacial; Malformações auriculares.

### Introdução:

Espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV), com incidência estimada de 1:5.600-2.600 nascidos vivos, é o termo utilizado para agrupar fenótipos craniofaciais com achados clínicos sobrepostos que englobam as Síndromes de Goldenhar, facioauriculovertebral, do 1º e 2º arcos branquiais, a Microssomia Craniofacial e a disostose otomandibular (Gorlin *et al.*, 2001; Beleza-Meireles *et al.*, 2014).

Trata-se de uma condição de etiologia heterogênea, com a maioria dos casos em apresentação esporádica, embora haja relatos de casos com herança mendeliana, anormalidades cromossômicas (translocações, duplicações, deleções, inversões e cromossomos marcadores) e desequilíbrios genômicos (del 3q29, del 5p, dup 8q11.23, dup 9q34.11, dup 11q21, del 12q13.33 e del 22q11.2). Entre os possíveis fatores ambientais associados ao EOAV estão gemelaridade, fertilização assistida e diabetes gestacional (Ala-Mello *et al.*, 2008; Digilio *et al.*, 2009; Ballesta-Martinez *et al.*, 2013; Torti *et al.*, 2013; Beleza-Meireles *et al.*, 2014; Guida *et al.*, 2015).

Caracteriza-se pelo desenvolvimento anormal das estruturas derivadas do 1º e 2º arcos branquiais. As anormalidades mais frequentes comprometem a face e as vértebras cervicais e compreendem: microssomia hemifacial, apêndices e orifícios pré-auriculares, displasia de orelha, microtia, anotia, dermoides oculares, microftalmia, coloboma de pálpebra superior, fenda oral e malformações vertebrais, (Beleza-Meireles *et al.*, 2014; Barisic *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2015).

Em cerca de 70% dos casos pode haver acometimento de estruturas em outros sítios anatômicos como

o sistema nervoso, cardiovascular, gastrointestinal, respiratório, renal e osteomuscular, especialmente com defeitos nos membros. A maioria dos pacientes não se apresenta com todos os sinais clínicos de modo que até o momento não existe consenso no que diz respeito a critérios mínimos para estabelecer o diagnóstico, (Schrandt-Stumpel et al., 1992; Vendramini et al., 2007; Beleza-Meireles et al., 2014; Barisic et al., 2014; Silva et al., 2015).

Dada a extensa variabilidade fenotípica, a heterogeneidade etiológica, o significativo impacto biopsicossocial e a inexistência de linha de cuidado para pessoas com EOAV, este trabalho tem o objetivo de descrever as características clínico-etiológicas de indivíduos com EOAV acompanhados em um serviço de referência em genética no SUS-Alagoas utilizando protocolo multidisciplinar desenvolvido para este fim.

### Metodologia:

Este é um estudo descritivo, transversal com amostra de conveniência oriunda da demanda espontânea ao Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes da UFAL (SGC-HUPAA/UFAL). Foram incluídos 13 indivíduos com diagnóstico suspeito ou confirmado de EOAV, em qualquer idade. Natimortos com diagnóstico pré-natal de EOAV e sujeitos com anormalidades anatômicas craniofaciais não relacionados a esta condição clínica.

Os dados clínicos foram colhidos por meio de protocolo multidisciplinar elaborado e aprovado pelos integrantes da pesquisa nas áreas de genética, otorrinolaringologia, oftalmologia e radiologia. As seguintes variáveis foram selecionadas para análise: idade na 1ª consulta; intercorrências gestacionais; duração da gravidez; gemelaridade; peso ao nascer; consanguinidade parental; recorrência familiar; achados craniofaciais; auriculares; oculares; vertebrais; cardiovasculares; genitourinários e neurocomportamentais; alterações cromossômicas; desequilíbrios genômicos.

Para investigação da etiologia foram realizados cariótipo de sangue periférico, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)* da região 22q11.2 e Hibridação Genômica em *array (aGH)*. Os cariótipos foram realizados no Laboratório de Citogenética Humana da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) empregando as técnicas de Moorhead et al (1960) e Sanchez et al (1973) para bandamento G (*Giemsa*), sendo analisadas, no mínimo, 20 metáfases de cada indivíduo. Para o MLPA foi utilizado o kit P250-B2 (MRC-Holland®) e para aGH, o chip 750K Array (Affymetrix®) seguindo as recomendações do fabricante. Estes testes foram realizados no Laboratório de Citogenética Humana e Citogenômica da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

As informações clínicas e etiológicas foram tabuladas e inseridas em base de dados estruturada em planilha Excel®. As análises foram feitas utilizando-se do programa estatístico Epi-Info®. Todos os dados foram tratados de modo descritivo.

### Resultados e Discussão:

Entre os 13 indivíduos avaliados, a idade variou de um mês e 27 dias a 32 anos de idade, essa amplitude de idade, pode estar relacionada com falta de encaminhamento à especialidade de genética e/ou dificuldade de acesso ao SGC/HUPAA-UFAL, já que pode haver demanda reprimida por consultas genéticas no SUS-Alagoas, à escassez de médico geneticista na rede e à inexistência de linha de cuidado nessa área. Houve discreto predomínio do gênero masculino, observado em oito casos. Sete sujeitos eram procedentes do interior do estado.

Nenhuma gestação foi induzida. Por outro lado, gemelaridade, fator relacionado ao aumento do risco para EOAV, (Barisic et al., 2014) ocorreu em cinco (38,5%) casos. Três entre estes apresentaram fenótipo discordante (sendo 1 gêmeo afetado isoladamente, 1 gêmea afetada e outra gêmea afetada, cuja irmã era um natimorto anencéfalo). O único par concordante é do sexo masculino e apresenta variabilidade fenotípica, sendo o 1º gemelar mais afetado. A análise da zigosidade entre os gêmeos foi baseada na memória e conhecimento maternos. Assim, por falta de evidências, não foi possível definir quais eram monozigóticos.

Nenhuma mãe referiu diabetes gestacional, fator de risco descrito na literatura. Outras intercorrências ocorreram em seis casos: infecção do trato urinário, sangramento vaginal, depressão, doença exantemática, hipertensão arterial/pré-eclampsia e obesidade. Uma mãe era epilética em uso de hidantoína e fenobarbital, três mencionaram tabagismo e uma, consumo de álcool durante a gestação. Nenhum desses fatores tem sido relacionado à ocorrência de EOAV (Barisic et al., 2014). Seis partos foram prematuros, o peso ao nascer variou de 1365 g a 4250 g.

Consanguinidade parental ocorreu em apenas uma família e não foram encontrados casos de recorrência que favoreçam a hipótese de herança mendeliana. Uma mãe tinha 46 anos de idade no momento da concepção e teve um filho com aneuploidia cromossômica envolvendo o par sexual. A idade materna acima de 35 anos é descrita como fator de risco para síndromes resultantes de não disjunção cromossômica (Nussbaum et al., 2016).

Os cinco achados clínicos mais frequentes foram Microssomia Hemifacial (11/13), Atresia do Meato Auditivo Externo (11/13), Microtia/Anotia (9/13), Hipoplasia Mandibular (9/13) e Anormalidades Vertebrais (8/13) e corroboram a literatura.

O exame de cariótipo foi realizado para todos os indivíduos, um deles apresentou 47,XXY[40], compatível com a Síndrome de Klinefelter e um, 46,XX,t(7q8q)[20], uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 7 e 8, sendo este um rearranjo cromossômico aparentemente balanceado. Regiões no cromossomo 8 foram sugeridas como loci candidatos para EOAV através da identificação de anomalias cromossômicas em pacientes com características fenotípicas deste espectro (Beleza-Meireles et al., 2014). MLPA da região 22q11.2 foi realizado em 11 casos e, em quatro que apresentavam defeitos *major* adicionais

incluindo atraso neuropsicomotor, foi realizado aGH. Nenhuma anormalidade foi detectada por essas duas abordagens.

### Conclusões:

O desenvolvimento de protocolo para atendimento de indivíduos com EOAV no HUPAA-UFAL permitiu a realização de trabalho colaborativo entre as especialidades de genética, otorrinolaringologia, oftalmologia e radiologia e entre três instituições: a UFAL, a Uncisal e a Unicamp. Esta colaboração resultou na coleta padronizada de dados clínicos permitindo uma abordagem multidisciplinar dos sujeitos e suas famílias, primeiro passo para a construção da linha de cuidado. Além disto, a parceria interinstitucional possibilitou o estudo etiológico das famílias empregando recursos laboratoriais não disponíveis na UFAL, instituição executora da pesquisa. Os resultados deste estudo corroboram a literatura no que se refere à extensa variabilidade clínica e heterogenidade etiológica do EOAV. Encontrou-se anormalidades cromossômicas em 2/13 indivíduos, confirmando a importância da realização do exame de cariótipo em indivíduos com EOAV. Desequilíbrios genômicos em 22q11.2 ou outras regiões não parecem ser comuns no EOAV, porém é necessária a investigação em um maior número de casos para confirmar ou não esses achados. O conhecimento dessas características lança as bases para o incremento da qualidade e resolutividade da atenção à saúde de indivíduos com EOAV no SGC/HUPAA-UFAL.

### Referências bibliográficas

- ALA-MELLO, S. et al. **Further evidence for a relationship between the 5p15 chromosome region and the oculoauriculovertebral anomaly.** Am J Med Genet A, v. 146A, n. 19, p. 2490-4, Oct 2008. ISSN 1552-4833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18792983> >.
- BALLESTA-MARTÍNEZ, M. J. et al. **Autosomal dominant oculoauriculovertebral spectrum and 14q23.1 microduplication.** Am J Med Genet A, v. 161A, n. 8, p. 2030-5, Aug 2013. ISSN 1552-4833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794319> >.
- 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. 1026-33, Aug 2014. ISSN 1476-5438. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24398798> >.
- BELEZA-MEREILES, A. et al. **Oculo-auriculo-vertebral spectrum: Clinical and molecular analysis of 51 patients.** Elsevier Masson SAS. European Journal of Medical Genetics 58 455-465. 2015.
- DIGILIO, M. C. et al. **Three patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and microdeletion 22q11.2.** Am J Med Genet A, v. 149A, n. 12, p. 2860-4, Dec 2009. ISSN 1552-4833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890921> >.
- GORLIN RJ, HENNEKAM CMM. **Syndromes of the head and neck.** New York: Oxford University Press. 2001.
- GUIDA, V. et al. **A de novo proximal 3q29 chromosome microduplication in a patient with oculo auriculo vertebral spectrum.** Am J Med Genet A, v. 167A, n. 4, p. 797-801, Apr 2015. ISSN 1552-4833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735547> >.
- MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Básica.** 7. Rio de Janeiro. 2008.
- SCHRANDER-STUMPEL, C. T. et al. **Oculoauriculovertebral spectrum and cerebral anomalies.** J Med Genet, v. 29, n. 5, p. 326-31, May 1992. ISSN 0022-2593. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583660> >.
- NUSSBAUM, R.L.; MCLNNES, R.R.; WILLARD. H.F. **Thompson & Thompson – Genética Médica.** Oitava Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 525 pp. 2016.
- TORTI, E. E. et al. **Oculo-auriculo-vertebral spectrum, cat eye, and distal 22q11 microdeletion syndromes: a unique double rearrangement.** Am J Med Genet A, v. 161A, n. 8, p. 1992-8, Aug 2013. ISSN 1552-4833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23894059> >.
- 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. 411-21, Apr 2007. ISSN 1018-4813. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290277> >.