

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAS

LUIZ PAULO GOMES

**Craniocervical instability in oculoauriculovertebral
spectrum**

**Instabilidade craniocervical no espectro
oculoauriculovertebral**

BAURU
2022

LUIZ PAULO GOMES

**Craniocervical instability in the oculoauriculovertebral
spectrum**

**Instabilidade craniocervical no espectro
oculoauriculovertebral**

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

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Tonello

Versão corrigida.

BAURU
2022

Gomes, Luiz Paulo
Instabilidade craniocervical no espectro
oculoauriculovertebral / Luiz Paulo Gomes. -- Bauru,
2022.
p. 35: il. ; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Hospital de
Reabilitação de Anomalias Craniofaciais,
Universidade de São Paulo, ano de defesa.

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Tonello

Nota: A versão original desta dissertação/tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

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

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética do HRAC-USP
Protocolo nº: 4370284
Data: 29/10/2020

ERRATA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Luiz Paulo Gomes

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: 05 de julho de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Mauro dos Santos Volpi
Instituição: UNESP

Prof. Dr. Alexandre Minetto Brabo
Instituição: UNESP

Prof. Dr. Adriano Yacubian Fernandes
Instituição: FOB-USP

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

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

Data de depósito da dissertação junto à SPG: 15/06/2022

DEDICATÓRIA

Dedico este projeto ao meu filho Mateus, que é meu objetivo de vida e a quem dedico tudo o que realizo, à minha esposa Marina, pelo companheirismo e paciência e incentivo, aos meus pais por todo o carinho e educação que nunca deixaram faltar.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** minha gratidão à saúde e proteção.

À minha **família** por todo o incentivo e paciência nos momentos de ausência.

Ao **Prof. Dr. Cristiano Tonello**, pelo apoio, confiança e oportunidade de aprendizado por um novo local e uma nova área.

Às parceiras de pesquisa **Beatriz Gonçalves Ferreira** e **Siulan Vendramini Pitolli**, pelo suporte, ajuda, aprendizado e paciência.

Aos colegas de trabalho **Silvio Garcia Meira Junior** e **Robson Tagawa Roque** pela fundamental colaboração nesta pesquisa.

Aos **pacientes**, objetivo maior de nossa pesquisa e sem os quais não seria possível.

Ao **Hospital de Reabilitação em Anomalias Craniofaciais - USP**, na pessoa do senhor superintendente Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos, e ao serviço de arquivo de prontuários.

À **Ana Regina** da pós-graduação do HRAC, com seu apoio desde o começo em tirar dúvidas e facilitar o processo.

*“Tente mover o mundo - o primeiro passo
será mover a si mesmo”.*

Platão

RESUMO

Introdução: O espectro oculoauriculovertebral (OAVS) são anomalias do primeiro e segundo arcos faríngeos, causando alterações craniofaciais, principalmente assimetria facial, assim como anomalias na coluna vertebral, que podem ser causa de instabilidade do junção craniocervical - a manipulação de uma coluna instável pode resultar em compressão da medula espinhal, resultando em morbimortalidade. No entanto, poucos relacionaram a EOAV com estudos de instabilidade craniocervical. **Objetivos:** Para correlacionar pacientes com EOAV através de radiografia com craniocervical instabilidade e previsão de sua ocorrência. **Métodos:** Através de um estudo radiográfico da coluna cervical, avaliação da malformações e a presença de instabilidade craniocervical, e avaliação clínica usando o escore OMES como critério fenotípico para pacientes com a OAVS, por uma equipe multidisciplinar especializada. Foram realizados o teste t de Student, Kolmogorov-Smirnova e qui-quadrado. **Resultados:** 26 pacientes com EOAV foram avaliados, sendo que, destes, 7 (26,9%) apresentavam instabilidade craniocervical. Escore OMENS abaixo de 5: nenhum dos 6 pacientes apresentou instabilidade craniocervical; escore entre 5 e 9 - frequência significativamente maior de instabilidade (5 de 15 indivíduos, ou 33,3%); escore igual ou superior a 10 - maior frequência (2 de 5, ou 40%), porém sem significância estatística. Todos os pacientes com instabilidade também apresentavam malformações da coluna, e daqueles sem instabilidade craniocervical (19 pacientes), 57,8% tiveram malformações. As anomalias de coluna foram semelhantes naqueles com e sem instabilidade, sendo a mais comum a escoliose. Não houve significância estatística na presença ou ausência de malformações da coluna vertebral com a presença ou ausência de instabilidade craniocervical. 71,4% dos indivíduos com instabilidade tiveram anomalias extracraniofaciais, sendo a principal a radial. **Conclusões:** pacientes com escores OMENS mais altos tiveram mais instabilidade craniocervical, mas sem significância estatística. Também não mostram relevância estatística entre a presença de malformações craniocervicais e instabilidade. Atribuímos os resultados ao pequeno tamanho da amostra.

Palavras-chave: Síndrome oculoauriculovertebral. Coluna vertebral. Instabilidade articular.

ABSTRACT

Craniocervical instability in the hemifacial microsomia

Introduction: The oculoauriculovertebral spectrum (OAVS) are anomalies of the first and second pharyngeal arches, causing craniofacial changes, principally facial asymmetry, as well as anomalies in spine, that can be a cause of instability of the craniocervical junction - manipulation of an unstable spine can result in compression of the spinal cord, resulting in morbimortality. However, few studies have related OAVS to craniocervical instability. **Objectives:** To correlate patients with OAVS through radiography with craniocervical instability, and prediction of its occurrence. **Methods:** Through a radiographic study of the cervical spine, the assessment of vertebral malformations and the presence of craniocervical instability was performed, and clinical assessment using the OMENS score as a phenotypic criteria for patients with OAVS, by a specialized multidisciplinary team. Student's t test, Kolmogorov-Smirnova and chi-square were performed. **Results:** 26 patients with OAVS were evaluated, 7 (26.9%) had craniocervical instability, that OMENS score was three times higher, but without statistical significance. OMENS score below 5: none of 6 patients had craniocervical instability; score between 5 and 9 - significantly higher frequency of instability (5 of 15 individuals, or 33.3%); score equal to or greater than 10 - higher frequency (2 of 5, or 40%). All patients with instability also had spinal malformations, and of those without craniocervical instability (19 patients), 57.8% had spinal malformations. Vertebral malformations had a similar incidence in those with and without instability, the most common being scoliosis. There was no statistical significance in the presence or absence of spinal malformations with the presence or absence of craniocervical instability. Extracraniofacial findings were found in all patients with instability, 71.4% of them were radial. **Conclusions:** patients with higher OMENS scores had more craniocervical instability, but without statistical significance. It also did not show statistical relevance between the presence of malformations and craniocervical instability. We attribute the results to the small sample size.

Keywords: oculo-auriculo-vertebral spectrum. Vertebral neck. Articular instability.

LISTA DE FIGURAS**FIGURAS**

- | | | |
|------------|--|----|
| Figura 1 - | Avaliação da morfologia da coluna cervical através de radiografia; A, radiografia anteroposterior; B, radiografia em perfil. | 21 |
| Figura 2 - | Comparação entre o escore OMENS e presença ou ausência de instabilidade craniocervical. | 25 |

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados compilados dos pacientes.	22
Tabela 2 -	Resultados da análise do escore OMENS em relação a presença de instabilidade craniocervical.	23
Tabela 3 -	Correlação da presença de instabilidade craniocervical e malformação vertebral.	26

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	17
3	ARTIGO	18
4	CONCLUSÃO GERAL	33
5	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

As anomalias auriculares são descritas desde o século XVII (ARTHOLINUS et al., 1965), porém Goldenhar relacionou casos dos primeiro e segundo arcos faríngeos ao dermoide epibulbar e disostose mandibulofacial, em uma apresentação clínica variável, aos quais denominou síndrome de Goldenhar. Posteriormente (GORLIN et al., 1976), sugeriu-se a sobreposição da microssomia hemifacial a estes mesmos achados, em um quadro denominado displasia oculoauriculovertebral.

Por fim, as várias nomenclaturas utilizadas (microssomia hemifacial, síndrome de Goldenhar e síndrome do primeiro e segundo arco branquial) se referem a um mesmo distúrbio de morfogênese craniofacial (auditivo, oral e mandibular) de estruturas dos primeiro e segundo arcos faríngeos (HANSEN- ALGENSTAEDT et al., 2019), de fenótipo e gravidade distintos, inclusive com alterações cardíacas e renais, denominada atualmente como espectro oculoauriculovertebral - EOAV (SANTOS, 2015).

Sua incidência é estimada em cerca de 1 a cada 3000 a 5000 nascidos vivos (PALMISANO; RUSY, 2002). A origem é de provável natureza multifatorial, sendo que não foi possível comprovar alterações genéticas associadas, apesar de relatos de concomitância com padrão autossômico dominante e trissomia do 8, 9 e 22 (MCMASTER, 1984), sugerindo uma origem etiológica multifatorial.

Estima-se que sua ocorrência se deva a interferência do suprimento sanguíneo da artéria estapediana, interrompendo o desenvolvimento dos primeiro e segundo arcos faríngeos, achados que foram encontrados em modelos animais, determinando a formação do dermoide epibulbar, apesar da dificuldade da reprodução do componente ocular (SUMMITT, 1969).

Devido à sua ampla expressão clínica, existe uma dificuldade de definição de critérios diagnósticos, estimulando a criação de classificações, dentre eles, Vento, LaBrie e Mulliken (1991) propuseram o sistema OMENS, que indica, respectivamente, anomalia das órbitas, hipoplasia mandibular,

anomalias auriculares, envolvimento do nervo facial e deficiências de tecido mole, sendo que cada anomalia é numerada de 0 a 3, indicando desde ausência de anomalia (número 0), até o grau e severidade das mesmas (números de 1 a 3).

Em relação aos achados craniofaciais, ROLLNICK et al. (1987) observaram que a assimetria mandibular era um achado comum, relacionada a hipoplasia do ramo mandibular, anomalias oculares e auriculares e fissuras faciais.

As alterações do esqueleto podem determinar a assimetria facial, que tende a aumentar com a idade, presente em 20% dos pacientes, geralmente unilateral (ROLLNICK et al., 1987; COHEN et al., 1989). Dentre os achados oculares, os mais frequentes foram coloboma de pálpebra superior, íris e do nervo óptico, ptose palpebral, órbita mal posicionada, anomalias da córnea, catarata, glaucoma e estrabismo (ROLLNICK et al., 1987). As fissuras orofaciais também foram relacionadas, sendo geralmente à esquerda.

Alterações da orelha externa geralmente se dão desde uma orelha pequena até ausência completa estrutural, podendo inclusive ser um achado isolado no EOAV (TASSE et al., 2005), e geralmente se dão por microtia, anotia, atresia do canal auditivo externo, apêndices e fístulas pré-auriculares, sendo mais frequentes de forma unilateral (ROLLNICK et al., 1987).

Os achados do sistema nervoso central variaram de 2% a 50% (ROLLNICK et al., 1987), e incluem hidrocefalia e alterações do corpo caloso como os achados mais comuns.

Em relação aos achados sistêmicos, foram descritas alterações cardíacas, dentre elas o defeito do septo ventricular, defeito do septo atrial e estenose pulmonar (MORRINSON et al., 1992), muitas vezes determinando um pior prognóstico (ROLLNICK et al., 1987) e as renais, com agenesia renal, hipoplasia renal e hidronefrose, em cerca de 12% dos pacientes (ROSA et al., 2010).

Anomalias na coluna vertebral foram identificadas em diversos pacientes com EOAV (FIGUEROA; FRIEDE, 1985). Um defeito unilateral de formação ou segmentação das vértebras primitivas durante o estágio mesenquimal pode resultar em um desequilíbrio unilateral no crescimento

longitudinal da coluna, produzindo escoliose congênita ou durante a condificação, devido à alteração do aporte sanguíneo, determinando a formação de cifose e escoliose. A metaplasia óssea no aspecto anterior do anel fibroso em um estágio mais tardio pode produzir uma barra óssea (TSOU et al., 1980).

Aventa-se que uma causa que poderia relacionar o primeiro e o segundo arcos faríngeos com as alterações da coluna seriam a exposição ao ácido retinoico durante o desenvolvimento embrionário, promovendo um defeito mesodérmico (justificando anomalias craniofaciais) e a migração celular da crista neural (responsável pela formação da coluna) (REKEMA et al., 2018).

Os achados da coluna ocorrem em cerca de 60% dos pacientes (GIBSON et al., 1996), sendo as colunas cervical e torácica quase que igualmente afetadas e a lombar poupadas. As alterações da coluna mais encontradas são as seguintes: vértebra em bloco, escoliose, hemivértebra, costela cervical, vértebra displásica, vértebra em borboleta, hipoplasia vertebral, occipitalização do atlas, os odontoideum, agenesia vertebral, vértebra em bloco, entre outras (REKEMA et al., 2018). Estes achados ocorrem com frequência pelo menos três vezes maior que em indivíduos não apresentem de EOAV (REKEMA et al., 2018).

Anderson e David (Anderson; David, 2005) avaliaram alterações da coluna vertebral com as alterações craniofaciais, e concluíram que não é possível, com base apenas em alterações fenotípicas faciais, predizer a presença de alterações da coluna cervical, apesar de sua presença constatada em exames radiológicos, salientando-se que esta análise pode ser limitada pela pequena amostra utilizada neste estudo.

A partir destes achados, considerou-se que pacientes com EOAV podem apresentar risco de instabilidade craniocervical, bem como alta incidência de malformações da coluna cervical, inclusive hipoplasia odontoide, configurando um risco durante procedimentos operatórios (SUKHUPRAGAM; ROSENBLATT, 2008).

Pelo frequente acometimento da coluna em indivíduos com EOAV, inclusive de forma assintomática, a avaliação radiográfica da coluna cervical poderia ser obtida buscando-se achados que predissessem uma

instabilidade, que seria classificada como o intervalo atlantodental (espaço entre o aspecto posterior do anel anterior de C1 e anterior do odontoide < 4mm em crianças menores de 8 anos e < 3mm em pacientes acima de 8 anos, e crianças com aumento deste espaço apresentam maior chance de instabilidade craniocervical (WILLS; DORMANS, 2006).

Devido a este risco, foi sugerida a avaliação da coluna cervical por meio de radiografia antes de qualquer procedimento cirúrgico prévio, inclusive pelo fato de que a instabilidade de C1 e C2 pode ser assintomática na infância (cerca de 12% têm platibasia com occipitalização de C1 no espectro OAV) – o não reconhecimento desta condição pode colocar estes pacientes em risco (HEALEY et al., 2002). A manipulação de uma coluna instável pode resultar em compressão da medula espinhal ou artéria vertebral, resultando em fraqueza muscular ou ataxia / convulsões (WILLS; DORMANS, 2006).

Habitualmente, a radiografia tem sido utilizada para a avaliação da coluna vertebral em pacientes com EOAV, porém a Ressonância magnética apresenta qualidade superior nesta avaliação. Apesar disso, trata-se de um método oneroso, principalmente por se tratar de rastreamento de achados geralmente assintomáticos, e deve-se reservar o seu uso em casos de disrafismos abertos e fechados (ROSSI et al., 2004). A Tomografia Computadorizada também pode demonstrar os achados da coluna no EOAV, porém devido à maior radiação deste método, tem sido preferida em casos duvidosos (WILLS; DORMANS, 2006).

As principais alterações do EOAV têm sido focadas nas alterações dismórficas craniofaciais, porém alterações do sistema nervoso central e da coluna vertebral podem determinar notável morbidade e incapacidade (HEALEY et al., 2002), sendo, portanto, sua identificação em pacientes com EOAV e uma provável instabilidade um importante determinante prognóstico do paciente, sendo o foco deste estudo, tema que foi pouco abordado até hoje.

2 OBJETIVOS

Identificar a prevalência das alterações de coluna vertebral e instabilidade craniocervical de indivíduos com EOAV.

Identificar características morfológicas da coluna vertebral nestes pacientes através de exames radiológicos, a ocorrência de instabilidade craniocervical, correlacionar alterações da morfologia associadas a instabilidade craniocervical por meio de exames de imagem e achados da morfologia da coluna vertebral com achados clínicos craniofaciais.

3 ARTIGO

CRANIOCERVICAL INSTABILITY IN OCULOaurICULOVERTEBRAL SPECTRUM

RESUMO

Introdução: O espectro oculoauriculovertebral (EOAV) são anomalias do primeiro e segundo arcos faríngeos, causando alterações craniofaciais, principalmente assimetria facial, assim como anomalias na coluna vertebral, que podem ser causa de instabilidade do junção craniocervical, sendo que a manipulação de uma coluna instável pode resultar em compressão da medula espinhal, resultando em morbimortalidade. No entanto, poucos relacionaram a EOAV com estudos de instabilidade craniocervical.

Objetivos: avaliar a coluna cervical de pacientes com EOAV quanto à prevalência de malformações vertebrais, instabilidade craniocervical e a correlação desses achados com o comprometimento facial por meio do escore OMENS. **Métodos:** Através de um estudo radiográfico da coluna cervical, avaliação da malformações e a presença de instabilidade craniocervical, e avaliação clínica usando o escore OMENS como critério fenotípico para pacientes com a EOAV, por uma equipe multidisciplinar especializada. Foram realizados o teste t de Student, Kolmogorov-Smirnova e qui-quadrado. **Resultados:** 26 pacientes com EOAV foram avaliados, sendo que, destes, 7 (26,9%) apresentavam instabilidade craniocervical. Escore OMENS abaixo de 5: nenhum dos 6 pacientes apresentou instabilidade craniocervical; escore entre 5 e 9 - frequência maior de instabilidade (5 de 15 indivíduos, ou 33,3%); escore igual ou superior a 10 - maior frequência (2 de 5, ou 40%), porém sem significância estatística. Todos os pacientes com instabilidade também apresentavam malformações da coluna, e daqueles sem instabilidade craniocervical (19 pacientes), 57,8% tiveram malformações. As anomalias de coluna foram semelhantes naqueles com e sem instabilidade, sendo a mais comum a escoliose. Não houve significância estatística na presença ou ausência de malformações da coluna vertebral com a presença ou ausência de instabilidade craniocervical. 71,4% dos indivíduos com instabilidade tiveram anomalias extracraniofaciais, sendo a principal a radial. **Conclusões:** pacientes com escores OMENS mais altos tiveram mais instabilidade craniocervical, mas sem significância estatística. Também não mostram relevância estatística entre a presença de malformações craniocervicais e instabilidade. Atribuímos os resultados ao pequeno tamanho da amostra.

Palavras-Chave: Síndrome oculoauriculovertebral. Coluna vertebral. Instabilidade articular.

INTRODUÇÃO

O espectro oculoauriculovertebral (EOAV) compreende anomalias de desenvolvimento do primeiro e segundo arcos faríngeos com incidência estimada em cerca de 1 a cada 3000 a 5000 nascidos vivos¹. Caracterizada principalmente por assimetria facial², apresenta no entanto uma grande variabilidade de apresentação clínica podendo comprometer órbitas, mandíbula, orelhas, nervo facial e partes moles³

Além dos achados faciais, alterações da morfogênese de elementos da coluna cervical muitas vezes ocorrem na junção craniocervical desses pacientes,⁴ e a sua alteração pode ter como consequência uma instabilidade dessa junção,⁵ sendo muitas vezes assintomática⁶. Esta instabilidade pode levar a um risco de morbimortalidade a estes indivíduos,⁶ e poucos estudos fizeram esta relação anteriormente.⁷

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi avaliar a coluna cervical de pacientes com EOAV quanto à prevalência de malformações vertebrais, instabilidade craniocervical e a correlação desses achados com o comprometimento facial por meio do escore OMENS.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo retrospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - Universidade de São Paulo (HRAC - USP) (parecer 4370284). Incluiu 26 pacientes diagnosticados com EOAV sem sobreposição com outra síndrome, regularmente matriculados no HRAC e que dispunham de exames de imagem e informações clínicas obtidas por meio de prontuários médicos. Apenas aqueles com exames de radiografia cervical (PA e perfil) e dinâmica (flexão e extensão) foram avaliados por um médico radiologista especialista na avaliação de coluna vertebral, em arquivos DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) pelo programa Arya Pixon. As seguintes alterações morfológicas da coluna cervical foram avaliadas: vértebra em bloco, hemivértebra, escoliose, vértebra em borboleta, falha de fusão, occipitalização do atlas, ausência de anomalias ou outras anomalias. Também foram avaliados em relação ao intervalo atlantodental (espaço entre o aspecto posterior do anel anterior de C1 e anterior do odontoide < 4mm em crianças menores de 8 anos e < 3mm em pacientes acima de 8 anos, e crianças com aumento deste espaço apresentam maior chance de instabilidade craniocervical), que era fornecido ao avaliador, que respondia se existia critérios para instabilidade,⁷ conforme a figura 1. Pacientes com exames de imagem com qualidade técnica que inviabilizasse o método foram excluídos, assim como sobreposição com outras síndromes.

Uma equipe multidisciplinar composta por geneticista, cirurgião craniofacial e radiologista fez a reavaliação de todos os pacientes para a reavaliação conforme as alterações faciais por meio do escore de OMENS³, através do registro digital de fotos cada paciente nos prontuários, sendo os pacientes avaliados em relação à órbitas, mandíbula, olho, nervo facial e partes moles, sendo cada marcador destes de 0 a 3, com valor de 0 a 15, servindo como uma avaliação clínica. Para a avaliação das mandíbulas, foram utilizadas radiografias panorâmicas para a avaliação da mandíbula conforme a classificação de Pruzansky-Kaban⁸ e alterações extra-craniofaciais. Para avaliação da mandíbula, utilizaram-se radiografias panorâmicas; os demais componentes foram avaliados clinicamente. Estes dados foram compilados em uma tabela (Conteúdo Digital Suplementar, Tabela 1).

Para a análise estatística inferencial foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov de modo a checar se a distribuição dos dados apresentava semelhança com a distribuição normal, sendo este um pré-requisito para adoção de testes paramétricos. A presença ou ausência de anomalias morfológicas de coluna foi comparada ao escore OMENS por meio do teste t de Student, com nível de significância de 5%.

Figura 1 – Avaliação da morfologia da coluna cervical através de radiografia; A, radiografia perfil; B, radiografia em anteroposterior.



RESULTADOS

Foram avaliados 26 em relação à morfologia, instabilidade craniocervical e comprometimento da face, sendo 12 (46%) femininos e 14 (54%) masculinos. Os dados obtidos foram compilados na Tabela 1.

Tabela 1– Dados compilados dos pacientes

Paciente	Instabilidade	DIREITO					E QUERDO					Malformação de coluna	Fusão	Hemivértebra	Escoliose	Borboleta	Displasia
		O	M	E	N	S	O	M	E	N	S						
1	+	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	+	+	-	-	+	+
2	+	2	0	3	1	0	2	2	3	2	2	+	-	-	-	-	-
3	+	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3	+	-	-	+	-	-
4	+	0	0	0	0	0	3	2	3	3	2	+	-	-	+	+	+
5	+	0	0	0	0	0	1	2	2	1	2	+	-	-	-	-	-
6	+	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	+	-	-	+	-	-
7	+	2	1	0	0	0	2	2	0	0	2	+	-	-	+	-	-
8	-	0	2	3	2	1	0	2	2	1	1	+	+	-	+	-	-
9	-	0	0	0	0	0	3	2	3	3	2	+	-	-	-	-	+
10	-	2	2	2	0	0	2	2	3	0	2	+	+	-	+	-	-
11	-	2	2	1	0	0	2	2	2	0	1	+	-	-	-	-	+
12	-	0	3	2	0	2	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
13	-	2	2	3	0	3	2	1	2	0	0	-	-	-	-	-	-
14	-	2	2	2	0	2	2	2	2	0	0	+	-	-	+	-	-
15	-	0	1	1	0	0	0	1	3	0	0	+	-	-	-	-	-
16	-	0	0	1	0	0	3	3	2	3	1	-	-	-	-	-	-
17	-	2	2	2	0	2	0	0	0	0	0	+	+	-	-	-	-
18	-	2	3	2	0	2	0	0	0	0	0	+	+	-	+	-	-
19	-	2	3	2	0	2	0	0	0	0	0	+	-	-	-	-	+
20	-	0	2	2	0	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
21	-	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
22	-	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-
23	-	0	2	2	0	2	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
24	-	0	0	2	0	1	0	1	3	0	0	-	-	-	-	-	-
25	-	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	-	-	-	-	-	-
26	-	0	0	2	0	0	1	1	3	0	2	+	-	+	+	-	-

Destes 26 pacientes avaliados, 19 (73%) apresentaram malformações vertebrais e 7 (27%) não apresentaram malformações vertebrais à radiografia. Do total de pacientes, 17 (65,3%) apresentaram malformações na coluna vertebral, sendo escoliose (9 ou 34,6%), displasia e vértebra em bloco (5 ou 19,2 %, em ambos os casos), hemivértebra em 2 pacientes (9%) e vértebra em borboleta em um paciente.

Além disso, 7 (26,9%) apresentaram critérios de instabilidade da transição craniocervical, bem como dos que apresentaram critérios presentes, 5 (71,4%) apresentavam achados faciais unilaterais e 2 (28,6%) bilaterais. (Conteúdo Digital Suplementar, Tabela 1).

Deste total, 46,1% têm acometimento facial unilateral e 53,9%) bilateral; 12 (46,1%) têm fissura labiopalatina, sendo que 4 (33%) foram em pacientes com instabilidade craniocervical e 8 (66%) em pacientes sem sinais de instabilidade. 9 pacientes (34,6%) apresentaram fissura atípica Tessier 7, achado frequente de indivíduos no EOAV.

Em relação ao escore de OMENS nestes pacientes com instabilidade craniocervical: escore abaixo de 5: 6 pacientes da amostra encaixam-se nesse grupo, sendo que nenhum deles apresentou critério de instabilidade craniocervical. O grupo de pacientes de escore OMENS entre 5 e 9 apresentou frequência significativamente maior de instabilidade craniocervical, em 5 de 15 indivíduos (33,3%). O grupo de escore igual ou superior a 10 apresentou frequência superior (2 em 5, ou 40%) (Conteúdo Digital Suplementar, Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados da análise do escore OMENS em relação a presença de instabilidade craniocervical.

Instabilidade cervical	N	Média	Desvio Padrão	Valor de p	
				Unilateral	Bilateral
Não	19	7.16	2.853		
Sim	7	8.33	3.011	0.212	0.423

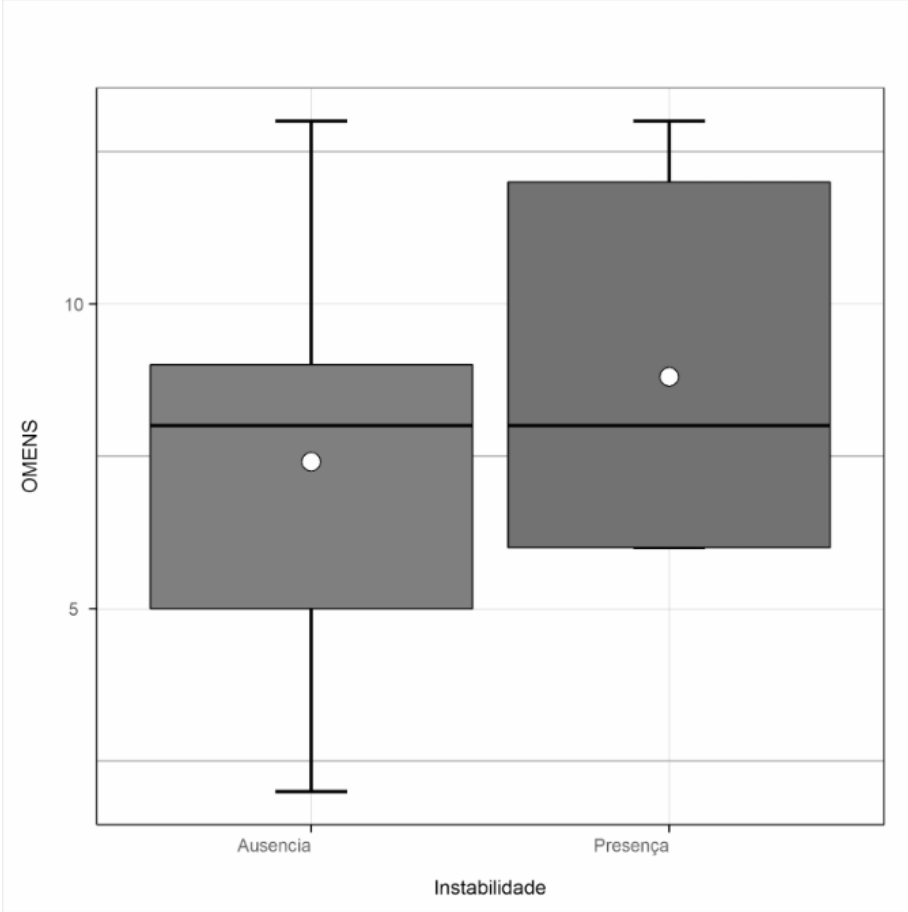
Dos que apresentaram instabilidade (7 pacientes), todos apresentaram também malformações na coluna vertebral, e dos que não tinham instabilidade craniocervical (19 pacientes), 11 (57,8%) tinham malformações na coluna e 8 (42,1%) sem malformações na coluna vertebral.

Das anomalias encontradas em radiografias nestes pacientes com instabilidade craniocervical, 1 (14,2%) teve vértebra em bloco, 4 (57,1%) tiveram escoliose, 2 (28,4%) tiveram vértebra em borboleta e 2 (28,4%) vértebra displásica. Estes achados foram semelhantes aos que não tiveram instabilidade - um paciente com vértebra em bloco, cinco com escoliose, nenhum com vértebra em borboleta e três com vértebra displásica.

Todos os pacientes com instabilidade apresentaram alterações extracraniofaciais (OMENS Plus), sendo 5 com alterações radiais (71,4%) e 2 (28,5%) com alterações cardíacas e renais; daqueles sem critérios de instabilidade (19 pacientes), 13 (68,5%) tiveram alterações extracraniofaciais, sendo 3 (15,7%) com alterações radiais e 3 (15,7%) com alterações cardíacas e/ou renais. Os achados de anomalias radiais mais frequentemente encontrados foi o de hipoplasia de polegar, sendo também encontrados hipoplasia de metacarpo e anomalia digital.

Em relação à presença ou ausência de instabilidade com o escore de OMENS, foi realizado o Teste T de Student, sendo a média do escore foi maior naqueles com presença de instabilidade craniocervical, porém sem significância estatística (Figura 2), salientando-se que naqueles com escore OMENS mais elevado tiveram três vezes mais casos de instabilidade. Em relação ao sexo, não houve diferenças significativas em relação à presença de malformação ou instabilidade.

Figura 2 - Comparação entre o escore OMENS e presença ou ausência de instabilidade craniocervical.



Por fim, utilizando-se o teste qui-quadrado na avaliação de relação entre malformação e instabilidade craniocervical, não houve significância estatística na presença ou ausência de malformações na coluna vertebral com presença ou ausência de instabilidade craniocervical, sendo obtido um valor de *p* maior que 5% (Conteúdo Digital Suplementar, Tabela 3).

Tabela 3 - Correlação da presença de instabilidade craniocervical e malformação vertebral.

	Valor	Valor de p
Qui-quadrado de Pearson	0,111	0.739
Correção de continuidade	0.000	1.000
Razão de verossimilhança	0.109	0.742
Associação Linear por Linear	0.107	0.744
N de Casos Válidos	25	

DISCUSSÃO

Anomalias na coluna vertebral foram identificadas em diversos pacientes com EOAV.⁹ Um defeito unilateral de formação ou segmentação das vértebras primitivas durante o estágio mesenquimal pode resultar em um desequilíbrio unilateral no crescimento longitudinal da coluna, produzindo escoliose congênita ou durante a condrificação, devido à alteração do aporte sanguíneo, determinando a formação de cifose e escoliose. A metaplasia óssea no aspecto anterior do anel fibroso em um estágio mais tardio pode produzir uma barra óssea.¹⁰

Os achados da coluna ocorrem em cerca de 60% dos pacientes,¹¹ sendo as colunas cervical e torácica quase que igualmente afetadas e a lombar poupada. As alterações da coluna mais encontradas foram vértebra em bloco, escoliose, hemivértebra, costela cervical, vértebra displásica, vértebra em borboleta, hipoplasia vertebral, occipitalização do atlas, os odontoideum, agenesia vertebral, vértebra em bloco, entre outras.¹² Estes achados ocorrem com frequência pelo menos três vezes maior que em indivíduos que não apresentam EOAV.¹² Estes dados se assemelham aos encontrados em nossos pacientes: 59,6% apresentaram anomalias

morfológicas, sendo as mais prevalentes: escoliose, displasia vertebral, fusão vertebral e vértebra em borboleta.

Habitualmente, a radiografia tem sido utilizada para a avaliação da coluna vertebral em pacientes com EOAV, porém a Ressonância magnética apresenta qualidade superior nesta avaliação. Apesar disso, trata-se de um método oneroso, principalmente por se tratar de rastreamento de achados geralmente assintomáticos, e deve-se reservar o seu uso em casos de disrafismos abertos e fechados.¹³ A Tomografia Computadorizada também pode demonstrar os achados da coluna no EOAV, porém devido à maior radiação deste método, tem sido preferida em casos duvidosos.⁸ As principais alterações do EOAV têm sido focadas nas alterações dismórficas craniofaciais, porém alterações do sistema nervoso central e da coluna vertebral podem determinar notável morbidade e incapacidade,⁶ sendo, portanto, sua identificação em pacientes com EOAV e uma provável instabilidade um importante determinante prognóstico do paciente, sendo o foco deste estudo, tema que foi pouco abordado até hoje.

A manipulação de uma coluna instável por sua vez, pode resultar em compressão da medula espinhal ou artéria vertebral, resultando em fraqueza muscular ou ataxia / convulsões,⁷ algo até então pouco relatado nesta condição. Um estudo anterior⁶ sugeriu que a avaliação da coluna cervical por meio de radiografia antes de qualquer procedimento cirúrgico prévio deveria ser realizado, inclusive pelo fato de que a instabilidade de C1 e C2 pode ser assintomática na infância (cerca de 12% têm platibasia com occipitalização de C1 no EOAV); apesar disso a amostra avaliada por eles foi pequena, de apenas sete pacientes.

Em outro estudo,¹ foram avaliadas alterações da coluna vertebral com as alterações craniofaciais, e concluíram que não é possível, com base apenas em alterações fenotípicas faciais, predizer a presença de alterações da coluna cervical, apesar de sua presença constatada em exames radiológicos, salientando-se que esta análise foi limitada pela pequena amostra utilizada neste estudo.

A maioria dos nossos pacientes (68,8%) apresentou achados extracranioaciais (OMENS Plus), sendo que não houve relação relevante entre quantidade de alterações morfológicas e número ou tipo de demais anomalias extracraniofaciais. Já em relação a alterações clínicas pontuais, o encurtamento do pescoço foi a única que razoavelmente predisse alterações morfológicas de coluna.

Nos pacientes avaliados para esta condição em nossa amostra, 7 (26,9%)

apresentaram critérios de instabilidade da transição craniocervical, sendo que quanto maior o escore OMENS, mais prevalente foi a presença de instabilidade (escore até 5 não apresentaram instabilidade, de 5 a 9 apresentaram instabilidade 33,3%, e escore igual ou superior a 10 apresentaram instabilidade 40%), o que sugere que alterações fenotípicas mais acentuadas poderiam ter mais instabilidade, apesar de não ser significativamente estatístico, devido à pequena amostra avaliada. Além disso, todos os pacientes que apresentaram critérios de instabilidade apresentaram também malformações na coluna vertebral, e dos que não tinham instabilidade craniocervical, 57,8% tinham malformações na coluna, sugerindo que a presença de malformações na coluna seria um dos agentes causais para a instabilidade, porém também sem significância estatística, pela pequena amostra. Todos os pacientes que com instabilidade craniocervical apresentaram anomalias extracraniofaciais (OMENS Plus), sendo as principais alterações radiais; já dos que não apresentaram instabilidade, 68,5% tiveram alterações extracraniofaciais, o que também sugere que pacientes com mais achados extracraniofaciais tendem a ter mais instabilidade craniocervical. Nestes pacientes, a via aérea também podem ser acometidos¹⁴.

Devido à raridade da condição avaliada nestes pacientes, bem como a escolha de criteriosa de indivíduos para a avaliação deste estudo, optou-se por uma análise descritiva para que os achados observados possam servir como uma base para profissionais que acompanhem pacientes com EOAV. Por ser um estudo retrospectivo transversal, o estudo esteve sujeito a algumas limitações em sua metodologia, como o viés de coleta inerente a dados que envolvem prontuários manuscritos e o viés de seleção de um centro de referência para tratamento de fissura labiopalatina, já que foi observada uma maior prevalência de fissura labiopalatina que em outros estudos. Além disso, a avaliação clínica destes indivíduos foi dificultada pela subjetividade do escore OMENS que, apesar de classicamente utilizado, apresenta diversas lacunas que permitem variedade clínica considerável entre indivíduos englobados no mesmo escore, além de não diferenciar alguns aspectos clínicos relevantes (como a presença de apêndices e dermoides, não fazendo a diferenciação mais individualizada destes achados). O escore OMENS que inclua os mais diversos achados que evitasse excluir determinados fenótipos permitiria que estudos como este produzam dados estatísticos mais fidedignos aos achados da prática clínica.

Apesar de tratar-se de uma condição rara na população, a prevalência de

anomalias morfológicas de coluna é uma característica comum no EOAV, o que traz implicações clínicas importantes como uma possível associação a achados como a instabilidade da junção craniocervical e outras características de alta morbidade. Assim, levando-se em consideração a alta frequência dos achados, recomenda-se que o estudo da coluna vertebral deve ser realizado em todos indivíduos com diagnóstico de EOAV. Sugere-se considerar o uso de métodos de estudo mais sensíveis (tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) para estudo da coluna vertebral de acordo com a disponibilidade do serviço e a suspeita clínica. Além disso, os achados deste estudo poderão somar-se a outros futuros, assim obtendo-se uma amostra mais significativa.

Sobre a quantificação de anomalias de coluna no EOAV e as divergências encontradas em diferentes estudos, devem ser levados em consideração alguns fatores potencialmente explicativos: (1) a variação critérios mínimos para diagnóstico de EOAV adotados na literatura; (2) o uso da radiografia como método de escolha para avaliação da coluna, visto que se trata de um exame mais passível de discordância entre avaliadores, em comparação à tomografia computadorizada ou à ressonância magnética; (3) algum nível de viés de seleção, visto que muitos profissionais ainda restringem a solicitação de radiografia de coluna àqueles pacientes com manifestações clínicas sugestivas, como pescoço curto ou limitação do movimento.

CONCLUSÕES

Este estudo caracterizou de forma abrangente as alterações na coluna vertebral e instabilidade craniocervical na microssomia hemifacial. Pacientes que apresentaram escore OMENS mais elevados tiveram mais malformações na coluna vertebral, porém o mesmo não foi encontrado em relação ao escore de OMENS e instabilidade craniocervical. Também não apresentou relevância estatística entre a presença de malformações e instabilidade craniocervical. Atribuímos os resultados ao pequeno tamanho amostral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson PJ, David DJ. Spinal anomalies in Goldenhar syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2005;42:477-80. doi: 10.1597/04-142051r.1.
2. Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, et al. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet*. 1987;26:361-75. doi: 10.1002/ajmg.1320260215.
3. Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB. The O.M.E.N.S. classification of hemifacial microsomia. *Cleft Palate Craniofac J*. 1991;28:68-76; discussion 77. doi: 10.1597/1545-1569_1991_028_0068_tomens_2.3.co_2.
4. Al Kaissi A, Ben Chehida F, Ganger R, et al. Distinctive spine abnormalities in patients with Goldenhar syndrome: tomographic assessment. *Eur Spine J*. 2015 Mar;24(3):594-9. doi: 10.1007/s00586-014-3204-3.
5. Menezes AH. Decision making. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:1147-53. doi: 10.1007/s00381-008-0604-x.
6. Healey D, Letts M, Jarvis JG. Cervical spine instability in children with Goldenhar's syndrome. *Can J Surg*. 2002;45:341-4.
7. Wills BP, Dormans JP. Nontraumatic upper cervical spine instability in children. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006;14:233-45. doi: 10.5435/00124635-200604000-00005.
8. Wink JD, Goldstein JA, Paliga JT, et al. The mandibular deformity in hemifacial microsomia: a reassessment of the Pruzansky and Kaban classification. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133:174e-181e. doi: 10.1097/01.prs.0000436858.63021.14.
9. Figueroa AA, Friede H. Craniovertebral malformations in hemifacial microsomia. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl*. 1985;1:167-78.
10. Tsou PM, Yau A, Hodgson AR. Embryogenesis and prenatal development of congenital vertebral anomalies and their classification. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(152):211-31.
11. Gibson JN, Sillence DO, Taylor TK. Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1996;16:344-9. doi: 10.1097/00004694-199605000-00010.

12. Renkema RW, Caron CJJM, Wolvius EB, et al. Vertebral anomalies in craniofacial microsomia: a retrospective analysis of 991 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47:1365-1372. doi: 10.1016/j.ijom.2018.05.016.
13. Rossi A, Biancheri R, Cama A, et al. Imaging in spine and spinal cord malformations. *Eur J Radiol*. 2004;50:177-200. doi: 10.1016/j.ejrad.2003.10.015.
14. Parizotto JDOL, Peixoto AP, Borsato KT, et al. Craniofacial and airway morphology of individuals with oculoauriculovertebral spectrum. *Orthod Craniofac Res*. 2021;24:575– 584. doi: 10.1111/ocr.12483.

4 CONCLUSÕES GERAIS

Pacientes que apresentaram escore OMENS mais elevados tiveram mais malformações na coluna vertebral, porém o mesmo não foi encontrado em relação ao escore de OMENS e instabilidade craniocervical. Também não apresentou relevância estatística entre a presença de malformações e instabilidade craniocervical. Atribuímos os resultados ao pequeno tamanho amostral.

REFERÊNCIAS

- AL KAISSI, A. et al. **Distinctive spine abnormalities in patients with Goldenhar syndrome: tomographic assessment.** *European Spine Journal*, Germany, v. 24, n. 3, p. 594–599, mar. 2015.
- ANDERSON, P. J.; DAVID, J. D. **Spinal Anomalies in Goldenhar Syndrome.** *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, Pittsburgh, v. 42, n. 5, p. 477–480, set. 2005. doi: 10.1597/04-142051r.1.
- GRABB, W. C. **The first and second branquial arch syndrome.** *Plastic and Reconstructive Surgery*, Baltimore, v. 36, n. 5, p. 485-508, nov. 1965. DOI: [10.1097/00006534-196511000-00001](https://doi.org/10.1097/00006534-196511000-00001)
- COHEN, M. M. JR; ROLLNICK, B. R.; KAYE, C. I. **Oculoauriculovertebral spectrum: an update critique.** *The Cleft Palate Journal*, Pittsburgh, v. 26, n. 4, p. 276-286, oct. 1989. doi: 10.1002/ajmg.1320260215.
- DAVID, D. J.; MAHATUMARAT, C.; COOTER, R. D. **Hemifacial microsomia: a multisystem classification.** *Plastic and Reconstructive Surgery*, Baltimore, v. 80, n. 4, p.525-535, oct. 1987. doi: 10.1097/00006534-198710000-00008.
- FIGUEROA, A. A.; FRIEDE, H. **Costovertebral malformation in hemifacial microsomia.** *Journal of craniofacial genetics and developmental biology. Supplement.* New York, v. 1, p. 167-178, 1985.
- GIBSON, J. N.; SILLENCE, D. O.; TAYLOR, T. K. **Abnormalities of the spine in Goldenhar's syndrome.** *Journal of Pediatric Orthopedics*, New York, v. 16, n. 3, p.344-349, May-Jun. 1996. doi: 10.1097/00004694-199605000-00010.
- GORLIN, R. J. et al. **Oculoauriculovertebral dysplasia.** *The Journal of Pediatrics*, St. Louis, v. 63, n. 5, p. 991-999, nov. 1963. doi: 10.1016/s0022-3476(63)80233-4.
- HANSEN-ALGENSTAEDT, N. et al. **Oculo-Auriculo-Vertebral Dysplasia With Craniocervical Instability and Occult Tethered Cord Syndrome. An Addition to the Spectrum? First Case Report and Review of the Literature.** *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, [Philadelphia, PA], v. 3, n. 7, p. e805, jul. 2019. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00085. eCollection 2019 Jul.
- HEALEY, D.; LETTS, M.; JARVIS, J.G. **Cervical spine instability in children with Goldenhar's syndrome.** *Canadian Journal of Surgery*, Toronto, v. 45, n. 5, p. 341-344, oct. 2002.
- McMASTER, M. J. **Occult intraspinal anomalies and congenital scoliosis.** *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Boston, v. 66, n. 4, p.588-601, apr. 1984.

MENEZES, A. H. Decision making. **Child's Nervous System**, Germany, v. 24, n. 10, p. 1147– 1153, oct. 2008. doi: 10.1007/s00381-008-0604-x.

MORRISON, P. J. et al. **Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome)**. American Journal of Medical Genetics, New York, v. 44, n. 4, p. 425-428, nov. 1992. doi: 10.1002/ajmg.1320440407.

PALMISANO, B. W.; RUSY, L. M. Anesthesia for plastic surgery. In: Gregory GA. **Pediatric anesthesia**. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2002. p.707-745.

RENKEMA, R.W. et al. **Vertebral anomalies in craniofacial microsomia: a retrospective analysis of 991 patients**. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, [Amsterdam], vol. 47, no. 11, p. 1365 - 1372, nov. 2018.

ROLLNICK BR, KAYE CI, NAGATOSHI K, HAUCK W, MARTIN AO. **Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients**. Am J Med Genet, v. 26, p. 361-375, 1987.

ROSA RFM, GRAZIADIO C, LENHARDT R, ALVES RPM, PASKULIN GA, ZEN PRG. **Central nervous system abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome)**. Arq Neuropsiquiatr, v. 68, n. 1, p.98-102, 2010b.

SANTOS, J. M. Espectro oculoauriculovertebral: frequência de anomalias associadas. 2015. Dissertação (Mestrado em Fissuras orofaciais e anomalias associadas). Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru.

SUMMITT R. **Familial Goldenhar syndrome**. Birth Defects Orig Artic Ser. v. 5, n. 2, p. 106-109, 1969.

SUKHUPRAGARN, W.; ROSENBLATT, W. H. **Airway management in a patient with Goldenhar syndrome: a case report**. Journal of Clinical Anesthesia, v. 20, n. 3, p. 214–217, 2008.

TASSE, C. et al. Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. v. 48, p. 397–411, 2005.

TSOU PM, YAU A, HODGSON AR. **Embryogenesis and prenatal development of congenital vertebral anomalies and their classification**. Clin Orthop Relat Res, v. 152, p. 211-231, 1980.

WILLS, B. P. D.; DORMANS, J. P. Nontraumatic upper cervical spine instability in children. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 14, n. 4, p. 233–245, 2006.

WILSON GN, BARR M JR. **Trisomy 9 mosaicism: another etiology for the manifestations of Goldenhar syndrome**. J Craniofac Genet Dev Biol, v. 3, p. 313-316, 1983.