



Monozygotic twins discordant for Goldenhar syndrome

*Síndrome de Goldenhar: relato de um caso
com discordância em gêmeas monozigóticas*

**Leonardo Lima Verona¹, Nicholas Godoy Canazza Damian¹, Lucimara P. Pavarina²,
Cristina H. F. Ferreira², Débora Gusmão Melo³**

Resumo

Objetivo: Relatar um par de gêmeas monozigóticas, no qual uma das crianças é afetada pela síndrome de Goldenhar, enquanto a outra é saudável.

Descrição: Paciente do sexo feminino, filha de pais saudáveis, jovens e não consanguíneos. A prole nasceu de parto cesáreo pré-termo com Capurro somático de 35 semanas e 2 dias, pesando 2.170 g, com 42,5 cm de comprimento, perímetro cefálico de 30 cm e Apgar 3/7. Ao nascimento, a criança evoluiu com desconforto respiratório grave, sendo transferida para unidade de tratamento intensivo neonatal. A outra gemelar nasceu com 3.200 g, 49 cm de comprimento, 34 cm de perímetro cefálico e Apgar 8/10. Foi transferida junto com a mãe para o alojamento conjunto da maternidade e recebeu alta com 2 dias de vida. A criança afetada apresentava hipoplasia facial esquerda, micrognatia importante, displasia de pavilhão auricular e apêndices pré-auriculares bilaterais e dermóide epibulbar à direita. Evoluiu com apnéia obstrutiva, em consequência da micrognatia, e necessitou de traqueostomia. As ultra-sonografias de crânio e abdome foram normais, a radiografia de coluna total mostrou hemivértebra em T9/T10, o ecocardiograma detectou tetralogia de Fallot, e o cariótipo realizado a partir de linfócitos de sangue periférico com bandeamento GTG foi 46,XX. A avaliação oftalmológica foi normal. O exame molecular provou tratar-se de gêmeas monozigóticas com 99,99% de probabilidade.

Comentário: A clínica e os exames complementares levaram ao diagnóstico de síndrome de Goldenhar. Existem relatos de gemelares afetados por essa condição com expressividade variável, o que corrobora a hipótese de que a etiologia não é puramente genética, mas resultado de um processo de ruptura vascular no período de morfogênese.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(1):75-8: Síndrome de Goldenhar, gemelaridade, diagnóstico.

Abstract

Objective: To report on a pair of monozygotic female twins discordant for Goldenhar syndrome.

Description: The affected twin was a girl, who was delivered by caesarean section at 35 weeks' gestation. Her birth weight was 2,170 g, length 42.5 cm, head circumference 30 cm and her Apgar scores were 3/7. After birth the child developed severe respiratory distress and had to be moved to the neonatal intensive care unit (ICU). The other twin was a girl, born weighing 3,200 g with a length of 49 cm, head circumference of 34 cm and Apgar scores of 8/10. She was transferred to the mother-baby unit soon after birth and was discharged two days later. There was no consanguinity between the twins' parents, who were young and healthy at the time of their conception. The affected child's dysmorphic features included left hemifacial microsomia, severe micrognathia, abnormal ears, bilateral preauricular tags and epibulbar dermoid in the right eye. She developed obstructive apnea due to micrognathia and required tracheostomy. Abdominal and cranial ultrasound findings were normal, as was an ophthalmological assessment. Spine x-ray showed hemivertebra at T9 and T10. An echocardiogram showed Tetralogy of Fallot. GTG-banded karyotyping was performed on peripheral blood cells and revealed 46,XX. Zygosity testing established the pair of twins to be monozygotic with a probability greater than 99:1.

Comment: Goldenhar syndrome was diagnosed in one of the twins described here. There are several reports of twins discordant for this disorder and therefore non-genetic factors may also play an important role, for instance vascular disruption during morphogenesis.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(1):75-8: Goldenhar syndrome, twinning, diagnosis.

1. Doutorando, Faculdade de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP.
2. Médica intensivista pediátrica, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, SP.
3. Doutora. Professora, Faculdade de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP.

Artigo submetido em 09.08.05, aceito em 24.10.05.

Como citar este artigo: Verona LL, Damian NG, Pavarina LP, Ferreira CH, Melo DG. Monozygotic twins discordant for Goldenhar syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:75-8.

Introdução

As disostoses mandibulofaciais são condições que afetam o desenvolvimento das regiões auricular, oral e mandibular¹. A síndrome de Goldenhar faz parte do espectro óculo-aurículo-vertebral e é reconhecida como uma síndrome porque, além da disostose mandibulofacial, existe a presença adicional de anomalias vertebrais e dermóides epibulbares². Essa patologia tem grande variabilidade de expressão, sendo que, em 70% dos pacientes, há acometimento unilateral e, quando existe acometimento bilateral, um dos lados é mais afetado³.

Estudos em modelos animais sugerem que a síndrome de Goldenhar surge por uma disrupção vascular no embrião, entre o 35º e 40º dia de gestação. A disrupção impede a morfogênese correta das estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos branquiais, resultando no quadro clínico presente ao nascimento^{3,4}.

As crianças afetadas podem apresentar hipoplasia malar e/ou mandibular; hipoplasia da musculatura facial; microtia; apêndices pré-auriculares e displasia de ouvido externo; hemivértebra ou hipoplasia de vértebras cervicais, torácicas ou lombares; dermóides epibulbares; microftalmia; palato e/ou lábio fendido; anomalias cardíacas; anomalias renais e de sistema nervoso central. Entretanto, devido à variabilidade de quadro clínico, há pacientes acometidos com manifestações clínicas mínimas, predominando a assimetria facial e as displasias de pavilhão auricular³.

A incidência dessa patologia é estimada em um para cada 5.600 recém-nascidos³. A maioria dos casos de síndrome de Goldenhar é esporádica, mas já foram relatados casos familiares com herança autossômica dominante com expressividade variável, e também casos em que existe consangüinidade entre os pais, sugerindo herança autossômica recessiva⁵⁻⁸. Discordância de quadro clínico em gêmeos mono e dizigóticos já foi relatada na literatura internacional, mas não na literatura científica brasileira⁹⁻¹².

Os autores relatam um par de gêmeas monozigóticas, em que uma das crianças apresenta síndrome de Goldenhar, enquanto a outra é saudável.

Descrição do caso

Paciente do sexo feminino, cor branca, procedente de Ribeirão Preto (SP). Terceira filha de pais saudáveis, jovens (mãe com 29 e pai com 34 anos ao nascimento da criança) e não consangüíneos. A criança nasceu de parto cesáreo, pré-termo, com Capurro somático de 35 semanas e 2 dias, pesando 2.170 g, com 42,5 cm de comprimento, perímetro cefálico de 30 cm e Apgar 3/7. Ao nascimento, a criança evoluiu com desconforto respiratório grave, sendo transferida para unidade de tratamento intensivo (UTI) neonatal. A outra gêmea nasceu com 3.200 g, 49 cm de comprimento, 34 cm de perímetro cefálico e Apgar 8/10. Foi transferida junto com a mãe para o alojamento conjunto da maternidade e recebeu alta com 2 dias de vida.

A gêmea afetada pela síndrome de Goldenhar apresentava hipoplasia facial esquerda; hipoplasia mandibular mais grave à esquerda com micrognatia; displasia de pavilhão auricular bilateral, sendo mais importante à esquerda; apêndices pré-auriculares bilaterais e dermóide epibulbar à direita (Figuras 1 e 2). Essa criança evoluiu com apnéia obstrutiva, em consequência da micrognatia, e necessitou de traqueostomia.

As ultra-sonografias de crânio e abdome foram normais, a radiografia de coluna total mostrou hemivértebra em T9/T10, o ecocardiograma detectou tetralogia de Fallot, e o cariótipo realizado a partir de linfócitos de sangue periférico com bandeamento GTG foi normal (46,XX). A avaliação oftalmológica foi normal. O exame molecular, a partir do estudo de microssatélites, provou tratar-se de gêmeas monozigóticas com 99,99% de probabilidade.

A criança evoluiu com melhora progressiva do padrão respiratório. Recebeu alta hospitalar com 34 dias de vida,



Figura 1 - Assimetria de face, micrognatia, fendas palpebrais oblíquas para baixo e o dermóide epibulbar em olho direito (seta)

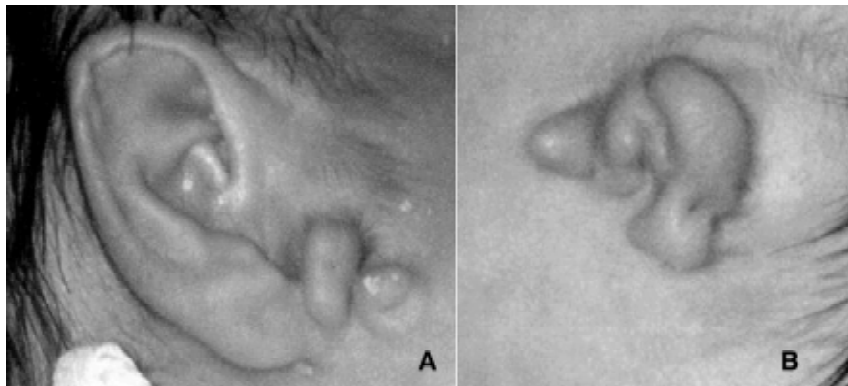


Figura 2 - Displasia de pavilhão auricular com presença de apêndices pré-auriculares (A). À esquerda, a displasia de pavilhão auricular é mais importante (B)

ainda traqueostomizada, mas respirando ar ambiente. No momento, faz seguimento ambulatorial, aguarda cirurgia cardíaca e posteriores correções estéticas das anomalias faciais.

Discussão

Os gemelares monozigóticos representam, eles próprios, o defeito de morfogênese mais comum na espécie humana. Portanto, não é surpresa que a frequência de outras anomalias esteja aumentada nessa situação⁷. Na maioria das vezes, esses gemelares dividem uma única placenta, por isso as disrupções vasculares são freqüentes, o que justifica a diversidade de quadro clínico ao nascimento, em indivíduos que são geneticamente idênticos¹³.

A etiologia da síndrome de Goldenhar está justamente relacionada à disrupção vascular, especialmente das artérias estapedial (que é ramo da carótida interna) e carótida externa, o que altera a morfogênese de estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos braquiiais. Disso advém todo o quadro clínico das crianças acometidas⁷.

Acredita-se que a síndrome de Goldenhar faça parte de um quadro clínico mais complexo de anomalias de primeiro e segundo arcos branquiiais, o qual é mais comumente conhecido como espectro óculo-aurículo-vertebral e é caracterizado pela presença adicional de anomalias vertebrais e dermóide epibulbar¹⁴.

Sem dúvida, as anomalias mais freqüentes no espectro óculo-aurículo-vertebral são a microsomia hemifacial e as displasias de pavilhão auricular, presentes em 65% dos casos. Os tumores epibulbares e as cardiopatias congênitas acometem cerca de 50% dos pacientes, sendo a tetralogia de Fallot a mais freqüente³. Trinta por cento dos pacientes apresentam alterações de coluna, variando desde espinha bífida e hemivértebra até fusão e hipopla-

sia vertebral. Apenas 5% apresentam alterações renais e de traquéia, e estima-se que 5 a 10% tenham algum grau de deficiência mental, com ou sem alteração estrutural do sistema nervoso central¹⁵. Dependendo do padrão de anomalias enfatizadas por diversos autores, é possível que o espectro óculo-aurículo-vertebral tenha outras denominações, como espectro fácio-aurículo-vertebral, microsomia hemifacial ou disostose otomandibular¹⁶.

Em razão da heterogeneidade clínica, é importante atentar para outras possibilidades diagnósticas, como as associações VACTERL e CHARGE e as síndromes de Townes-Brocks e branquio-oto-renal. O diagnóstico diferencial com essas outras entidades é feito com base no padrão das anomalias encontradas¹⁷.

Como a maior parte dos casos de síndrome de Goldenhar é esporádica, o risco de recorrência é baixo, embora alguns autores relatem um risco de recorrência empírico de até 6% para parentes em primeiro grau de uma criança afetada⁹. Dada a variabilidade de expressão, deve ser considerada a possibilidade de avaliação familiar para um correto aconselhamento genético nos casos de diagnóstico da síndrome de Goldenhar.

Referências

1. Singh DJ, Bartlett SP. Congenital mandibular hypoplasia: analysis and classification. *J Craniofac Surg.* 2005;16:291-300.
2. Hunt JA, Hobar PC. Common craniofacial anomalies: the facial dysostoses. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:1714-25.
3. Gorlin RL. Branchial arch and oro-acral disorders. In: Gorlin JJ, Cohen Jr MM, Hennekam RC, editors. *Syndromes of the head and neck.* London: Oxford University Press; 2001. p. 790-7.
4. Soltan HC, Holmes LB. Familial occurrence of malformations possibly attributable to vascular abnormalities. *J Pediatr.* 1986;108:112-4.
5. Regenbogen L, Godel V, Goya V, Goodman RM. Further evidence for an autosomal dominant form of oculoauriculovertebral dysplasia. *Clin Genet.* 1982;21:161-7.

6. Setzer ES, Ruiz-Castaneda N, Severn C, Ryden S, Frias JL. Etiologic heterogeneity in the oculoauriculovertebral syndrome. *J Pediatr*. 1981;98:88-90.
7. Burck U. Genetic aspects of hemifacial microsomia. *Hum Genet* 1983;64:291-6.
8. Stoll C, Viville B, Treisser A, Gasser B. A family with dominant oculoauriculovertebral spectrum. *Am J Med Genet*. 1988;78:345-9.
9. Ryan CA, Finer NN, Ives E. Discordance of signs in monozygotic twins concordant for the Goldenhar anomaly. *Am J Med Genet*. 1988;29:755-61.
10. Terhaar B. Oculo-auriculo-vertebral dysplasia (Goldenhar's syndrome) concordant in identical twins. *Acta Genet Med. Gemellol*. 1972;21:116-24.
11. Boles DJ, Bodurtha J, Nance WE. Goldenhar complex in discordant monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1987;28:103-9.
12. Krause U. The syndrome of Goldenhar affecting two siblings. *Acta Ophthal*. 1970;48:494-9.
13. Schinzel AA, Smith DW, Miller JR. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr*. 1979;95:921-30.
14. Jones KL. Oculo-auriculo-vertebral Spectrum. In: Smith's recognizable patterns of human malformations. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1997. p. 642-5.
15. Schrandt-Stumpel CT, de Die-Smulders CE, Hennekam RC, Fryns JP, Bouckaert PX, Brouwer OF, et al. Oculoauriculovertebral spectrum and cerebral anomalies. *J Med Genet*. 1992;29:326-31.
16. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [site na Internet]. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: [%164210]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Acesso: 29/09/2005.
17. Rollnick BR. Oculoauriculovertebral anomaly: variability and causal heterogeneity. *Am J Med Genet Suppl*. 1988;4:41-53.

Correspondência:

Débora Gusmão Melo

Avenida Caramuru, 630, bloco 01, apto. 401, Bairro República

CEP 14030-000 - Ribeirão Preto, SP

Tel.: (16) 602.2598/3911.6719

Fax: (16) 633.0485

E-mail: debora.gusmao@gmail.com