

Rodrigo Gonçalves Quiezi

**Malformações Oculares:
Estudo genético-clínico de 36 portadores
de microftalmia e/ou anoftalmia.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Adj. Dr. Danilo Moretti-Ferreira

**Botucatu – SP
2008**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *Sulamita Selma Clemente Colnago* – CRB 8/4716

Queizi, Rodrigo Gonçalves.

Malformações oculares : estudo genético-clínico de 36 portadores de microftalmia e/ou anoftalmia / Rodrigo Gonçalves Queizi. – 2008.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2008.

1. Olhos – Anomalias e deformidades.

CDD 617.7042

Palavras-chave: Microftalmia; Anoftalmia; Genética clínica; Citogenética

Dedico este trabalho...

À minha mãe, Maria das Graças, por ser minha eterna incentivadora, companheira, amiga exemplo de perseverança, dignidade e honestidade.

Ao meu pai Dirceu, por ser meu amigo, companheiro querido e por ensinar, valores preciosos como respeito e responsabilidade.

À minha irmã Renata, pelo carinho, incentivo e por sempre acreditar em mim.

Vocês são as pessoas mais importantes da minha vida e me dão forças para sempre buscar aquilo que acredito independente das dificuldades. Amo muito vocês.

À minha namorada Camila, pelo amor, cumplicidade, carinho e incentivo.
"Para conquistarmos algo na vida não basta ter talento, não basta ter força, é preciso também viver um grande amor".
(Wolfgang Mozart)

Aos meus avôs e avós Alcides, Luiza, José e Rosa, pelo incentivo, amor e ensinamentos.

A toda a minha família.

Agradecimentos

À Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" – Unesp e todo seu corpo docente e funcionário.

Ao Prof. Adj. Dr. Danilo Moretti-Ferreira, pela orientação, confiança, compreensão, incentivo e amizade.

À Prof. Deise Helena de Souza pelos ensinamentos, incentivos ajuda e amizade.

Ao Dr. Raul Gonçalves de Paula pela confiança, ensinamentos e pelos materiais fornecidos para realização deste trabalho.

Ao Dr. Antônio Richieri-Costa pelo auxílio nos diagnósticos dos pacientes.

Ao Hospital de Reabilitações de Anomalias Craniofaciais de Bauru – Centrinho – por ter tornado possível a realização deste trabalho.

Aos funcionários do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – Centrinho – pela colaboração.

Aos Pacientes e seus familiares sem os quais este trabalho não teria sido realizado.

A todos os amigos do Serviço de Aconselhamento Genético, Rosana Aparecida Bicudo, Bruno Faulin Gamba, Gustavo Henrique Vieira, Carlos Eduardo Frigêlio Domingues, Carolina Bezerra e Claudia Daniele Bertolacine pela amizade, apoio e ajuda nos momentos do desenvolvimento deste trabalho.

À Mariza Branco da Silva pelo auxílio na elaboração do abstracto.

À Pós-Graduação (IBB - Unesp) pela atenção sempre que precisei.

Aos funcionários do Departamento de Genética (IBB - Unesp) pela atenção e convivência.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

Resumo.....	XVII
Summary.....	XIX
1. Introdução.....	21
1.1. briologia.....	23
1.2. Classificação das microftalmias e/ou anoftalmias.....	24
1.2.1. Classificação das fissuras atípicas da face.....	25
1.3. Incidência e risco de recorrência.....	27
1.4. Etiologia.....	28
1.4.1. Fatores ambientais.....	28
1.4.2. Fatores genéticos.....	29
1.4.2.1. Genes candidatos.....	29
1.4.2.2. Aberrações cromossômicas.....	30
2. Objetivos.....	32
3. Material e Métodos.....	34
3.1. Casuística.....	35
3.1.1. Critérios de inclusão.....	35
3.1.2. Critérios de exclusão.....	35
3.2. Aspectos éticos.....	36
3.3. Avaliação clínica.....	36
3.3.1. Classificação etiológica.....	36
3.4. Análise citogenética.....	37
3.4.1. Obtenção das amostras sanguíneas.....	38
3.4.2. Cultura temporária de linfócitos.....	38
3.4.2.1. Coloração e bandamento.....	40
3.4.2.2. Bandamento GTG.....	40
3.4.2.3. Hibridação <i>in situ</i> por Fluorescência (FISH).....	40
3.5. Cariotipagem.....	41
4. Resultados.....	42
4.1. Grupo amostral.....	43
4.1.1. Grupo I: Microftalmia e/ou anoftalmia primária.....	43
4.1.2. Grupo II: Microftalmia e/ou anoftalmia secundária.....	52
4.1.3. Grupo III: Microftalmia e/ou anoftalmia sindrômica.....	89
5. Discussão e Conclusão.....	128
6. Referências bibliográficas.....	135
Anexos.....	143

Lista de figuras

Figura 1 -	Representação esquemática da face e crânio mostrando uma visão completa do sistema de classificação idealizado por Tessier. O desenho abrange 15 fissuras faciais e craniofaciais numerando-as de 0 a 14, de acordo com a localização anatômica ao redor da órbita. As fissuras 11, 12, 13 e 14 correspondem às extensões cranianas das fissuras 3, 2,1 e zero; essas últimas faciais (TESSIER, 1976).....	26
Figura 2 -	a) Caso 1 aos cinco meses de idade. b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular.....	44
Figura 3 -	TC de órbitas, mostrando a ausência do globo ocular esquerdo.....	45
Figura 4 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	45
Figura 5 -	Caso 2 com 1 ano e 4 meses de idade.....	46
Figura 6 -	TC de órbita mostrando globo ocular esquerdo com dimensões reduzidas.....	47
Figura 7 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	47
Figura 8 -	a) Caso 3 com 1 ano de idade. b) Caso 3 com 10 anos de idade com prótese ocular à D c) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à D, pós-cirurgia.....	48
Figura 9 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	49
Figura 10 -	a) Caso 4 com 6 anos de idade com prótese ocular à D. b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à D, pós-cirurgia.....	50
Figura 11 -	Raio-X de crânio mostrando órbita direita com tamanho reduzido....	51
Figura 12 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	51
Figura 13 -	a) Caso 5 com 8 meses. b) Caso 5 com 8 anos de idade.....	55
Figura 14 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	56
Figura 15 -	Caso 6 com 4 meses de idade.....	57
Figura 16 -	TC de órbita, revelando globo ocular com dimensões reduzida.....	58
Figura 17 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	58
Figura 18 -	Caso 7 com 1 ano 6 meses.....	59
Figura 19 -	TC de órbita mostrando globo ocular direito com dimensões reduzida.....	60
Figura 20 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	60
Figura 21 -	a) Caso 8 com 7 anos b) Caso 8 com 14 anos. c) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular pós-cirurgia.....	61
Figura 22 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	62
Figura 23 -	Caso 9 com 3 meses.....	63
Figura 24 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	64
Figura 25 -	a) Caso 10 com 7 meses.....	65
Figura 26 -	TC de órbita mostrando globo ocular direito ausente.....	66
Figura 27 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.....	66

Figura 28 -	a) Caso 11 com 10 anos.....	63
Figura 29 -	TC de órbita, revelando ausência de globo ocular à direita.....	69
Figura 30 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	69
Figura 31 -	a) Metáfase em DAPI mostrando os cromossomos 21 (setas vermelhas), 13 (seta verde) e a translocação 13;14 (seta amarela). b) Metáfase hibridada com sonda α -satélite 13;21 (CYTOCELL [®]). c) Metáfase em DAPI mostrando os cromossomos 22 (setas vermelhas), 14 (seta verde) e a translocação 13;14 (seta amarela). d) Metáfase hibridada com sonda α -satélite 14;22 (CYTOCELL [®]).....	70
Figura 32 -	a) Caso 12 com 4 meses de idade. b) Caso 12 com 6 anos.....	71
Figura 33 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	72
Figura 34 -	a) Caso 13 com 2 meses de idade b) Caso 13 com 15 anos c) Exame clínico revelando ausência de globo ocular pós-cirurgia.....	73
Figura 35 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	74
Figura 36 -	a) Caso 14 com 1 ano b) Caso 14 com 23 anos de idade c) Exame clínico mostrando microftalmia à direita e prótese ocular em olho esquerdo.....	75
Figura 37 -	TC de órbita mostrando microftalmia à direita e anoftalmia à esquerda.....	76
Figura 38 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.....	76
Figura 39 -	a) Caso 15 com 6 meses.....	77
Figura 40 -	TC de órbita mostrando globo ocular esquerdo com dimensões reduzidas.....	78
Figura 41 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.....	78
Figura 42 -	a) Caso 16 com 7 meses. b) Caso 16 com 10 anos c) Exame clínico mostrando ausência do globo ocular esquerdo, pós-cirurgia.....	79
Figura 43 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.....	80
Figura 44 -	a) Caso 17 com 2 anos.....	81
Figura 45 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	82
Figura 46 -	a) Caso 18 com 5 anos.....	83
Figura 47 -	a) TC de órbita mostrando globo ocular direito ausente. b) TC em 3D dos ossos da face mostrando órbita direita com tamanho reduzido devido à ausência do globo ocular.....	84
Figura 48 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	84
Figura 49 -	a) Caso 19 com 4 anos de idade b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à direita pós-cirurgia.....	85
Figura 50 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	86
Figura 51 -	Caso 20 com 1 ano e 2 meses.....	87
Figura 52 -	TC de órbita, revelando ausência de globo ocular bilateral.....	88
Figura 53 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	88

Figura 54 -	a) Caso 21 com 5 meses. b) Exame clínico mostrando anoftalmia à esquerda.....	93
Figura 55 -	TC de órbita, revelando ausência de globo ocular à esquerda.....	94
Figura 56 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	94
Figura 57 -	a) Caso 22 com 6 meses. b) Exame clínico mostrando microftalmia à esquerda.....	95
Figura 58 -	TC de órbita, revelando globo ocular direito com dimensões reduzida.....	96
Figura 59 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	96
Figura 60 -	a) Caso 23 com 16 anos.....	97
Figura 61 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	98
Figura 62 -	- a) Caso 24 com 8 meses. b) Caso 24 com 9 anos, exame clínico revelando microftalmia à esquerda.....	99
Figura 63 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	100
Figura 64 -	a) Caso 25 com 5 meses.....	101
Figura 65 -	TC de órbita, revelando ausência de globo ocular esquerdo.....	102
Figura 66 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	102
Figura 67 -	a) Caso 26 com 3 anos. b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à direita pós-cirurgia e c) coloboma de íris à esquerda respectivamente.....	103
Figura 68 -	TC de órbita, revelando ausência de globo ocular à direita.....	104
Figura 69 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	104
Figura 70 -	a) Caso 27 com 17 anos. b) Exame clínico mostrando microftalmia unilateral à direita, pós-cirurgia.....	105
Figura 71 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.....	106
Figura 72 -	a) Caso 28 com 7 meses. b) Caso 28 com 9 anos, exame clínico mostrando microftalmia unilateral à direita, pós-cirurgia.....	107
Figura 73 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	108
Figura 74 -	a) Caso 29 com 18 anos. b) Exame clínico mostrando microftalmia unilateral à direita.....	109
Figura 75 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.....	110
Figura 76 -	a) Caso 30 com 5 meses.....	111
Figura 77 -	TC de órbita, revelando ausência bilateral de globo ocular.....	112
Figura 78 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	112
Figura 79 -	a) Caso 31 com 56 anos.....	113
Figura 80 -	TC de órbita, revelando ausência de globo ocular direito.....	114
Figura 81 -	Cariótipo por bandamento GTG nível de 850 bandas.....	114
Figura 82 -	a) Caso 32 com 1 ano.....	115
Figura 83 -	TC de órbita, revelando ausência bilateral de globo ocular.....	116
Figura 84 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	116

Figura 85 -	A) Caso 33 com 8 anos. b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular pós-cirurgia.....	117
Figura 86 -	a) Mãos b) e c) pés do propósito apresentando amputações parciais de dígitos e anéis de constrição em pernas.....	118
Figura 87 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.....	118
Figura 88 -	a) Caso 34 com 4 anos de idade b) Exame clínico mostrando ausência bilateral de globo ocular, pós-cirurgia.....	119
Figura 89 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.....	120
Figura 90 -	a) Caso 35 com 4 meses de idade b) Caso 35 com 9 anos c) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à direita, pós-cirurgia...	121
Figura 91 -	Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.....	122
Figura 92 -	a) Caso 36 com 2 meses de idade b) Caso 36 com 3 anos.....	124
Figura 93 -	a) Exame clínico mostrando malformações de membros superiores. b) exame clínico mostrando malformações de membros inferiores...	124
Figura 94 -	TC de órbita, revelando globo ocular com dimensões diferentes (microftalmia direita e anoftalmia esquerda).....	125
Figura 95 -	Cariótipo por bandamento GTG em alta resolução ao nível de 850 bandas.....	125

Tabela 1 -	Genes e regiões cromossômicas candidatas para anomalias oculares.....	29
Tabela 2 -	Características clínicas dos 4 casos portadores de microftalmia/anoftalmia primária, (Grupo I) da presente casuística.....	43
Tabela 3 -	Principais características clínicas dos 16 casos portadores de microftalmia/anoftalmia secundária, (Grupo II) da presente casuística....	53
Tabela 4 -	Principais características clínicas dos 16 pacientes portadores de microftalmia/anoftalmia sindrômica (Grupo III) da presente casuística....	91
Tabela 5 -	Resumo das características clínicas, verificadas nos 3 grupos de classificação das microftalmias e/ou anoftalmia da presente casuística....	126

RESUMO

As microftalmias e/ou anoftalmias (MA) são malformações congênitas raras da face. As etiologias desta malformação ainda não foram elucidadas. Já foram descritas na literatura aberrações cromossômicas (trissomia do cromossomo 13, 18, translocações e deleções), mutações gênicas (9 genes candidatos) e fatores ambientais como causadoras de MAs. No presente trabalho foram estudados trinta e seis portadores de MAs, excluído os pacientes portadores de aneuploidias cromossômicas e MAs por fatores ambientais. Procurou-se classificá-los em 3 grupos, baseando-se no desenvolvimento embriológico que permite uma compreensão inicial do momento etiológico da malformação: Grupo I: pacientes portadores de MA primária, Grupo II: pacientes portadores de MA secundária e Grupo III: pacientes portadores de MA sindrômica, além de realizar análise citogenética refinada. O diagnóstico das MAs foram obtidos através de exames clínicos, cirúrgicos e/ou exames de imagem. A classificação dos 36 pacientes apresentou: Grupo I; 4 portadores de MA primária. Grupo II; 16 portadores de MA secundária, onde 5 pacientes possuíam fissuras atípicas de face e 11 apresentavam malformações cerebrais. Grupo III; 16 portadores de MA sindrômica, 9 portadores do Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral, 1 portador de síndrome Óculo-Cérebro-Cutânea, 2 portadores de síndrome Cérebro-Óculo-Nasal, 2 portadores de MAs e complexo ADAM, 1 portador de Displasia Fronto-Nasal e 1 portador de MA associada à malformações de membros, não sendo possível enquadrá-lo em uma síndrome específica. Os heredogramas dos 36 pacientes demonstraram tratar-se de casos isolados de MAs em suas famílias. A análise citogenética refinada revelou 1 caso com inversão pericêntrica no cromossomo 9 [46,XY,inv(9)(p11;q13)] e um caso com translocação aparentemente equilibrada [45,XY,dic(13;14)(p11;p11)], herdada do pai, que não apresentava malformações oculares. Os dois achados citogenéticos foram considerados não-etiológicos das MAs nos propósitos. A etiologia das MAs nos casos aqui avaliados não foi possível de ser determinada, necessitando de estudos moleculares, principalmente dos 9 genes candidatos, para maior elucidação destas malformações.

SUMMARY

Microphthalmos and/or anophthalmos (MO) are rare birth defects of the face whose etiology has not been elucidated. Chromosomal aberrations (trisomy of chromosome 13, 18, translocations and deletions), gene mutations (9 candidate genes), and environmental factors have been implicated as causes of MO. This study included 36 individuals with MO, excluding those with chromosomal aneuploidy and MO due to environmental factors. Based on embryonic development, which allows an initial understanding of the malformation etiological moment, patients were assigned into one of three groups, as follows: Group I: primary MO, Group II: secondary MO, and Group III: syndromic MA. Refined cytogenetic analysis was performed, and MO diagnosis was established by clinical, surgical, and/or image examinations. The 36 patients were thus classified: Group I: 4 primary MO; Group II: 16 secondary MO, with 5 showing atypical face clefts and 11 brain malformations; Group III: 16 syndromic MO, 9 oculo-auriculo-vertebral spectrum, 1 oculo-cerebro-cutaneous syndrome, 2 cerebro-oculo-nasal syndrome, 2 MO and ADAM complex, 1 fronto-nasal dysplasia, and 1 MO associated with limb malformations that could not be related to any specific syndrome. The pedigrees of the 36 patients showed that these were isolated cases of MO in their families. Refined cytogenetic analysis revealed 1 case of pericentric inversion at chromosome 9 [46,XY,inv(9)(p11;q13)], and 1 case of apparently balanced translocation [45,XY,dic(13;14)(p11;p11)], inherited from the father who showed no ocular malformations. Both cytogenetic findings were considered as non-etiological for MO. In the cases studied, MO etiology could not be determined. Further molecular studies, especially of the 9 candidate genes are warranted for a better understanding of these malformations.

1. INTRODUÇÃO

Entre as malformações congênitas da face, às anomalias oculares representam um grave problema aos portadores porque causam deficiência visual, problemas sociais como discriminações, rejeições e distúrbios psicológicos devido à dificuldade de adaptação e sociabilização do indivíduo.

A formação do olho inicia-se na 4ª semana de gestação, quando estruturas como os sulcos ópticos e vesículas ópticas aparecem, e se encerram após o nascimento com a mielinização das fibras do nervo óptico, quando estes são expostos à luz (MOORE e PERSAUD, 2000).

Devido à grande complexidade e tempo de desenvolvimento do olho, várias anomalias podem ocorrer, sendo que a gravidade e o tipo da anomalia dependem do estágio embrionário que ocorreu a perturbação. As anomalias mais severas envolvendo os olhos são as microftalmias e/ou anoftalmias (MA). A microftalmia é a diminuição do olho definida em termos do diâmetro da córnea ou comprimento axial e a anoftalmia é a ausência congênita de todos os tecidos do olho (MOORE e PERSAUD, 2000).

A multiplicidade e complexidade dos mecanismos genéticos envolvidos nos processos de desenvolvimento ocular resultam, sempre que comprometidos, em uma legião de síndromes, seqüências, associações ou mesmo anomalias isoladas. Os pacientes portadores de MAs isoladas não possuem graves problemas de saúde, apenas uma diminuição/ausência da acuidade visual, por outro lado quando essas malformações fazem parte de um quadro sindrômico ou espectro malformativo, a qualidade de vida de seus portadores é limitada (VERMA e FITZPATRICK, 2007).

A compreensão etiológica dessas malformações é um processo difícil, pois envolve a expressão coordenada de vários genes durante o processo embriológico.

1.1. Embriologia

O desenvolvimento do olho depende da interação de vários fatores: diferenciação, crescimento, sinalização celular e apoptose (PRESCOTT et al., 2001).

Os olhos originam-se de quatro fontes:

- Neurectoderma do prosencéfalo
- Ectoderma da superfície da cabeça
- Mesoderma entre essas camadas
- Células da crista neural

A retina, o nervo óptico e as camadas posteriores da íris iniciam-se a partir do neurectoderma do prosencéfalo.

O ectoderma da superfície da cabeça forma o cristalino e o epitélio da córnea. O mesoderma, situado entre o neurectoderma e o ectoderma da superfície, dá origem às túnicas fibrosas e vasculares do olho. As células da crista neural migram para a mesênquima e diferenciam-se na coróide, esclera e endotélio da córnea (MOORE e PERSAUD, 2000).

A migração e a proliferação das células embrionárias dependem da expressão coordenada dos genes, *SOX2*, *PAX6*, *FOXE3*, *OXT2*, *RX* e *CHX10*, revelando uma complexa heterogeneidade genética responsável pelo fenótipo ocular (FANTES et al., 2003; GLASER et al., 1994; VALLEIX et al., 2006; DANNO et al., 2008; VORONINA et al., 2004; ZHOU et al., 2008).

1.2. Classificação das microftalmias e anoftalmias

A microftalmia possui um variado espectro de alterações, o olho pode ser extremamente pequeno e estar associado a outros defeitos oculares, ou miniaturizado com aspecto normal, normalmente a órbita é pequena e o lado afetado é menos desenvolvido (TRABULSI et al., 1998).

A gravidade dessa malformação está diretamente relacionada com estágio de desenvolvimento embrionário. Quando a alteração do desenvolvimento ocular ocorre antes ou logo depois da formação da vesícula óptica (4ª semana de gestação) o resultado é uma microftalmia grave, composta de um olho subdesenvolvido e ausência do cristalino, se a alteração ocorrer na 6ª semana, antes do fechamento da físsura óptica, o resultado é um olho um pouco maior, porém associado a defeitos oculares grosseiros, já a microftalmia simples (olho pequeno com anormalidades sutis), é resultado de alteração do desenvolvimento do olho na 8ª semana (MOORE e PERSAUD, 2000).

A anoftalmia é caracterizada pela ausência completa de todos os tecidos do olho, e pode ser classificada como anoftalmia primária, quando o desenvolvimento do olho é alterado no início da 4ª semana, resultado da falta da formação da vesícula óptica. Na anoftalmia secundária o desenvolvimento do prosencéfalo é prejudicado e a ausência dos olhos faz parte de outras malformações craniofaciais (MOORE e PERSAUD, 2000).

Para realizar a diferenciação entre as microftalmias e as anoftalmias, os métodos utilizados são avaliação clínica, exames de imagem com Tomografia Computadorizada (TC) e/ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM), porém a confirmação se existe ou não tecidos oculares remanescentes só ocorre através da análise histológica. (VERMA e FITZPATRICK, 2007).

1.2.1. Classificação das fissuras atípicas da face

As fissuras atípicas da face envolvem a bochecha, pálpebras, orelha, nariz e ossos do crânio e da face, como frontal, nasal, etmóide e temporal.

Para realizar a classificação desse tipo de fissura, Tessier (1976) através de exame clínico e na topografia anatômica da face adotou a órbita como ponto de referência, pelo fato de ser a região de confluência do crânio com a face, mesmo não havendo nenhuma relação embriológica com a fissura.

Esse sistema proporcionou classificar quinze tipos de fissuras diferentes, de 0 a 14, de acordo com o local onde ocorreu a malformação, osso ou tecido mole ao redor da órbita. As fissuras localizadas abaixo da órbita são denominadas faciais e são enumeradas de 0 a 8 e as fissuras localizadas acima da órbita, são cranianas e são enumeradas de 9 a 14, quando a malformação da linha média extrapola a face média e se estende para o crânio é classificada como 0/14. O número 14 corresponde à extensão craniana da fissura 0 (Figura 1).

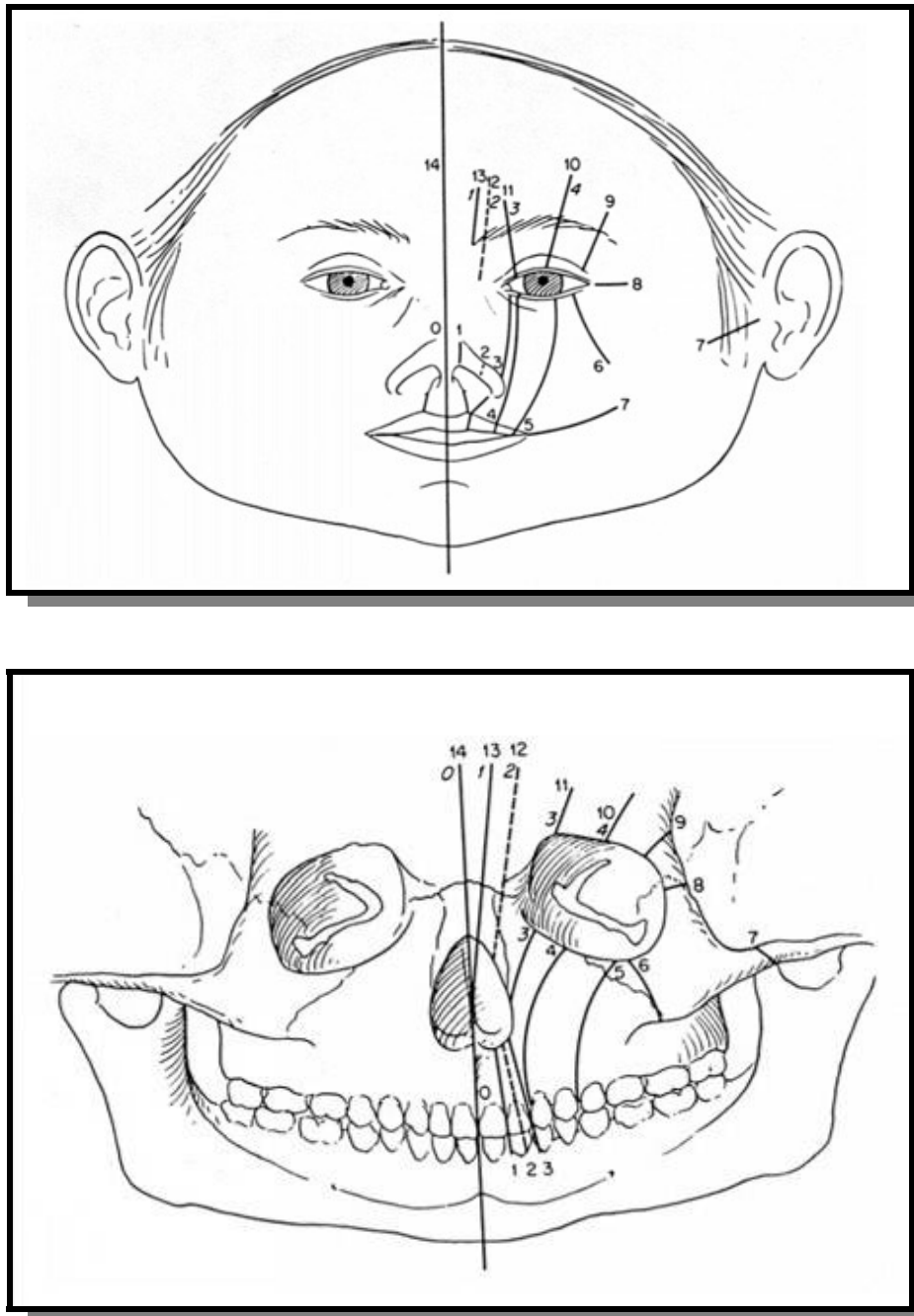


Figura 1 – Representação esquemática da face e crânio mostrando uma visão completa do sistema de classificação idealizado por Tessier. O desenho abrange 15 fissuras faciais e craniofaciais numerando-as de 0 a 14, de acordo com a localização anatômica ao redor da órbita. As fissuras 11, 12, 13 e 14 correspondem às extensões cranianas das fissuras 3, 2, 1 e zero; essas últimas faciais (TESSIER, 1976).

1.3. Incidência e risco de recorrência

As MA são condições raras, estudos epidemiológicos mostram que a incidência é de 3:100.000 em países desenvolvidos e de 14:100.000 em países em desenvolvimento (DOLK, H. et al., 1998).

Shaw e cols. (2005) demonstraram através de um estudo realizado com 2.5 milhões de recém nascidos durante o ano de 1989 a 1997, que mulheres acima de 39 anos possuem um risco maior de terem filhos com essas malformações. A incidência também aumenta entre as mulheres com baixa escolaridade.

Com relação ao risco de recorrência não existe dados populacionais publicados que permitam quantificar o risco de recorrência relativo ou empírico nas famílias com MA isoladas (MORRISON et al., 2002). O modelo de herança é bastante controverso, pois já foram descritos na literatura herança autossômica dominante, autossômica recessiva e recessiva ligada ao X (WARBURG, 1993; KALLEN et al., 1996).

Dessa forma o entendimento das causas genéticas nos defeitos oculares se faz necessário para otimizar o aconselhamento genético de famílias afetadas e fornecer pistas do processo biológico envolvido no desenvolvimento dos olhos, levando a novas estratégias de prevenção.

1.4. Etiologia

As alterações oculares apresentam etiologia complexa, que envolvem tanto fatores genéticos como ambientais, caracterizando um padrão multifatorial.

A identificação de genes e vias de desenvolvimentos envolvidos na formação dos olhos parece ser um método eficaz para o entendimento da etiologia dessas anomalias. Tais informações ajudariam a esclarecer o papel dos fatores genéticos e ambientais na etiologia das MAs.

1.4.1. Fatores ambientais

Os fatores ambientais causam de 7 a 10% das anomalias congênitas, os teratógenos ambientais só causam anomalias após o início da diferenciação celular e alteram processos fundamentais como o compartimento intracelular, superfície celular e matriz extracelular, resultando em apoptose, interação-indução celular defeituosa, biossíntese reduzida de substrato, movimentos morfogênicos deficientes e rompimentos mecânicos (BECKMAN e BRENT, 1984)

Existem diversos fatores ambientais conhecidos que podem aumentar o risco de MA entre eles: talidomida, álcool etílico e ácido retinóico utilizados pela mãe durante a gestação. As infecções virais como o vírus da rubéola, vírus *Espstein Barr*, *Parvovirus B19*, toxoplasmose e citomegalovirus também são responsáveis por malformações oculares (AHMAD et al., 2003).

1.4.2. Fatores genéticos

Existe um grande componente genético na etiologia das MAs. Embora em muitos heredogramas exista uma clara redução da penetrância e uma expressividade extremamente variável (MORRISON et al. 2002), a contribuição dos fatores genéticos tem sido estudada e, nas últimas décadas, muitos genes têm sido associados a essas alterações e outros tornaram-se fortes candidatos.

1.4.2.1. Genes candidatos

A seleção de genes candidatos para as malformações oculares pode ser realizada através de muitas metodologias. Algumas envolvem o estudo das propriedades funcionais, do local e momento de expressão, na análise de ligação com marcadores moleculares, estudo com animais “*knockout*” e investigações detalhadas de aberrações cromossômicas. Os genes *CHX10*, *PAX6*, *BCOR*, *RAX*, *SOX2*, *OTX2* e *GLI2* (Tabela 1) estão diretamente associados a esse fenótipo.

Tabela 1 - Genes e regiões cromossômicas candidatas para anomalias oculares

Genes	Loci	Autor
<i>GLI2</i>	<u>2q14</u>	Rahimov et al., 2006
<i>SOX2</i>	3q26.3-q27	<u>Zhou</u> et al., 2008
<i>GDF6</i>	8q22.1	Asai-Coakwell et al., 2007
<i>PAX6</i>	11p13	Glaser et al., 1994
<i>OTX2</i>	<u>14q21-q22</u>	Ragge et al., 2005
<i>SIX6</i>	14q22.3-23	<u>Gallardo</u> et al., 1999
<i>CHX10</i>	14q24.3	<u>Bar-Yosef</u> et al., 2004
<i>RAX</i>	<u>18q21.3</u>	<u>Voronina</u> et al., 2004
<i>BCOR</i>	Xp11.4	<u>Horn</u> et al., 2005

1.4.2.2. Aberrações cromossômicas

A utilização de aberrações cromossômicas na identificação de genes candidatos é um excelente método para investigar a etiologia das MAs, pois o mapeamento do local onde ocorreu a quebra cromossômica pode revelar genes envolvidos nessa alteração, sendo a estratégia utilizada pelo *Developmental Genome Anatomy Project* (HERRICK et al., 2002).

As trissomias dos cromossomos 13 e 18 (PATAU et al., 1960, EDWARDS et al., 1960;) estão entre as aberrações cromossômicas classicamente associadas às anormalidades oculares. (AHMAD et al., 2003).

Pacientes com deleções e rearranjos cromossômicos proporcionam a identificação de loci candidatos para MA. Bennet et al. (1991) analisando um feto com anoftalmia, micrognatia e outras anomalias, verificaram uma deleção envolvendo a região 14q22-23. Através dessa análise citogenética, foi possível mapear o gene *SIX6* e demonstrar que a haploinsuficiência deste gene é responsável pelo desenvolvimento anormal dos olhos.

As translocações cromossômicas também foram identificadas como responsáveis por malformações oculares. Estas aberrações cromossômicas interferem nos genes localizados no ponto de quebra, fazendo com que os mesmos não se expressem ou se expressem de forma inadequada. Driggers et al. (1999) avaliaram uma menina com anoftalmia bilateral isolada, portadora de uma translocação recíproca 46,XX,t(3;11)(q27;p11.2), sugerindo que o locus para a formação dos olhos poderia estar na região cromossômica 3q27. Posteriormente esse trabalho serviu como base para que Fantes et al. (2003), utilizando a tecnologia da hibridação *in situ* por fluorescência (FISH), mapeasse essa região. Dessa forma foi possível identificar uma microdeleção de

aproximadamente 750 kb envolvendo o gene *SOX2*, tornando-se assim este, um forte candidato para as anoftalmias.

Outro caso de translocação balanceada 46,XY,t(2;6)(q31;q24) foi observada em um homem com grave microftalmia bilateral, deficiência mental e paralisia cerebral. Esse foi o primeiro caso de microftalmia envolvendo as regiões cromossômicas 2q31 e 6q24. Assim, essas regiões tornaram-se possíveis candidatas para as MAs, porém novos casos envolvendo essas regiões são necessários para uma melhor identificação do local onde ocorreu a quebra cromossômica (HIRAYAMA e et al., 2005).

Esses dados da literatura demonstraram que as anormalidades citogenéticas constituem promissores marcadores para o diagnóstico das microftalmia e/ou anoftalmia. Outro exemplo de como a citogenética é uma ferramenta importante para a descoberta de novos genes, foi revelada por Asai-Coakwell et al. (2007), que ao estudar uma paciente portadora de diversas malformações incluindo, microftalmia e coloboma, observou uma deleção na região 8q21.2-q22.1. Posteriormente utilizando técnicas de citogenética molecular, bioinformática, seqüenciamento e animais “*knockout*”, proporcionou a identificação do gene *GDF6*, responsável pelo desenvolvimento ocular. Assim a citogenética nos fornece uma triagem de aberrações cromossômicas, que posteriormente poderá conduzir a uma análise mais precisa de uma determinada região.

A pesquisa utilizando metodologias de citogenética permite o delineamento de regiões comuns e, complementada pela metodologia de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH), pode desvendar marcadores cromossômicos relevantes para a etiologia das anomalias oculares em especial atenção para as MAs.

2. OBJETIVOS

1. Classificar os portadores de microftalmia e/ou anoftalmia do Hospital de Reabilitações de Anomalias Craniofaciais – USP/Bauru em classes etiológicas, baseado nas informações clínicas e exames complementares.

2. Realizar análise citogenética em alta resolução.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Casuística

Para a realização deste estudo foram selecionados um total de 160 prontuários de pacientes do banco de dados do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC) – USP/Bauru portadores de microftalmia e/ou anoftalmia (MA). Os pacientes foram previamente avaliados no Setor de Genética Clínica e no Ambulatório de Órbita pelos médicos responsáveis. Todos são brasileiros oriundos de diferentes regiões do país.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo todos os pacientes que apresentavam MA congênita diagnosticada por exame físico e/ou através de exames de imagem (Tomografia Computadorizada). Pacientes que estavam em seguimento no Ambulatório de Órbita e no Setor de Genética Clínica do HRAC – USP/Bauru.

Assim do total selecionado, foram incluídos neste estudo 36 pacientes.

3.1.2. Critérios para exclusão

Foram excluídos deste estudo, pacientes que:

- a) Já tinham tido alta hospitalar.
- b) Possuíam trissomia dos cromossomos 13 ou 18.
- c) Possuíam diagnóstico de MA devido a fatores ambientais.
- d) Não aceitaram as condições éticas propostas para este estudo.

Desta forma, foram excluídos da seleção inicial, 124 pacientes.

3.2. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC – USP/Bauru (anexo I).

Todos os responsáveis pelos pacientes foram informados dos objetivos do projeto e quando aceitavam participar do mesmo assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo II) em duas vias. Uma via ficou com os responsáveis e a outra encontra-se no prontuário do paciente junto ao HRAC – USP/Bauru.

Uma vez que as características faciais são componentes essenciais ao diagnóstico clínico, foi solicitada a autorização dos responsáveis para a publicação das fotografias do paciente, sem a colocação de tarja preta sobre os olhos.

3.3. Avaliação clínica

A avaliação clínica dos pacientes foi realizada pelos médicos geneticistas e oftalmologista do HRAC – USP/Bauru. Estas avaliações clínicas foram compiladas dos prontuários dos pacientes.

3.3.1. Classificação etiológica

Neste estudo utilizamos a classificação das MAs em três grupos conforme proposto por Moore e Persaud, 2000. Esta classificação baseia-se no desenvolvimento embrionário, o que permite uma compreensão inicial do momento etiológico da malformação.

Grupo I: portadores microftalmia e/ou anoftalmia primária.

Neste grupo foram classificados os portadores de MAs que não possuíam alteração cerebral, ou seja, sem envolvimento do desenvolvimento do prosencéfalo, bem como ausência de outros sistemas e/ou malformações associadas.

Grupo II: portadores de microftalmia e/ou anoftalmia secundária.

Neste grupo foram classificados os portadores de MAs que possuíam alteração cerebral, ou seja, com envolvimento do prosencéfalo. Por isto as MAs são consideradas secundárias em relação à malformação cerebral primária. Uma vez que a indução da formação da face é feita pelo desenvolvimento do SNC, os casos que apresentaram MAs com malformações da face, mas sem envolvimento de outros sistemas também foram incluídos neste grupo.

**Grupo III: portadores de microftalmia e/ou anoftalmia
sindrômica.**

Neste grupo foram classificados os portadores de MAs, com e sem envolvimento do desenvolvimento cerebral, porém com outras malformações em outros sistemas corpóreos.

3.4. Análise citogenética

O estudo citogenético foi realizado em cromossomos metafásicos e prometafásicos obtidos através de cultura temporária de linfócitos de sangue periférico. Foram utilizadas técnicas como bandamento GTG, bandamento GTG em alta resolução e hibridação *in situ* por fluorescência (FISH). Todas essas análises foram realizadas no laboratório de citogenética do Serviço de Aconselhamento Genético (SAG) do Departamento de Genética do Instituto de Biociências de Botucatu-Unesp.

3.4.1. Obtenção das amostras sanguíneas

Para cada paciente foram coletados 10 ml de sangue venoso periférico, 5ml foi coletado seringa estéril e descartável, contendo o anticoagulante heparina sódica (Liquemine Roche[®] 500u/ml), para a realização do cariótipo e 5ml foi coletado em seringa estéril e descartável, contendo o anticoagulante EDTA a 6%, para a realização de extração do DNA e estocagem desse material em um banco para estudos futuros.

As amostras de sangue foram mantidas sob refrigeração (4°C) para o transporte até o processamento no SAG.

3.4.2. Cultura temporária de linfócitos

As culturas temporárias de linfócitos periféricos foram desenvolvidas seguindo a técnica descrita por MOORHEAD et al. (1960) e a obtenção de cromossomos prometafásicos pela técnica descrita por YUNIS (1976), ambas modificadas.

Após assepsia de pele com álcool iodado, foram coletados 5 ml de sangue venoso periférico, com seringa estéril descartável e previamente heparinizada (Liquemine Roche[®] 500u/ml), que foi mantida em posição vertical, à temperatura ambiente, até que ocorresse a sedimentação. Após a sedimentação procedeu-se a suspensão da camada de linfócitos, que juntamente com o plasma (1ml) foram colocados em frascos de cultura contendo 4,5 ml de meio RPMI (GIBCO[®]), suplementado com 20% de soro bovino fetal (GIBCO[®]), acrescido de 0,1 ml de fitohemaglutinina (DIFCO[®]) e 0,1 ml de antibiótico penicilina/estreptomicina (GIBCO[®]) (concentração final dos antibióticos 1U/ml e 1µg/ml, respectivamente).

Cada amostra sangüínea foi fracionada em 2 frascos de cultura (frasco A e B) e mantidos em estufa à 37°C, durante 72 horas.

Para obtenção de cromossomos metafásicos, após 71 horas de cultivo celular foi adicionado 0,1 ml de colchicina (0.0016-SIGMA) nos frascos, e estes foram mantidos em estufa a 37°C por mais 45 minutos. Após esse período, os conteúdos dos frascos foram transferidos para tubos de centrifuga (15 ml) e centrifugadas a 1500 rpm por cinco minutos. A seguir foi feita a hipotonização do material acrescentando-se 5 ml de solução hipotônica (KCl 0,075M) pré-aquecida a 37°C e após homogeneização, as culturas retornaram à estufa a 37°C por mais vinte minutos. Seguiu-se a fixação da cultura, acrescentando-se 1ml de fixador (metanol/acido acético 3:1) e o material foi submetido à centrifugação por 5 minutos a 1500 rpm. O processo de fixação e centrifugação foi repetido por mais duas ou três vezes, adicionando-se 5 ml de fixador e o sobrenadante foi desprezado a cada operação.

O material, uma suspensão do *pellet* de linfócitos acrescido de 1 ml de fixador, foi então gotejado em lâminas previamente lavadas e geladas. As lâminas foram secas ao ar e guardadas em freezer (-20°C), como também o material em suspensão para análise de FISH.

Para a obtenção de cromossomos prometafásicos, após 71 horas de cultivo celular foi adicionado 0,1 ml de actinomicina D (LAFEPE®). Os frascos foram envoltos em papel alumínio (para evitar a fotodegradação do indutor) e retornaram à estufa a 37°C por trinta e nove minutos, quando então foi acrescido 0,1 ml de colchicina (solução uso 0.0016% - SIGMA) e encubados na estufa a 37°C por mais 6 minutos. As próximas etapas, até a obtenção do *pellet* de linfócitos, foram iguais ao referido na obtenção dos cromossomos metafásicos.

3.4.2.1. Coloração e bandamento

As metáfases e prometáfases obtidas pelas técnicas de cultura temporária de linfócitos foram submetidas às técnicas de bandamento GTG e FISH.

3.4.2.2. Bandamento GTG

Para obtenção de banda GTG, foi utilizada a técnica de SEABRIGHT (1971), modificada.

As lâminas secas foram imersas em solução de tripsina 0,025% (DIFCO[®]), diluída em tampão fosfato 0,06M com ph 6,8 em banho-maria a 37°C por 2 a 3 segundos. A seguir, foram lavadas com água destilada e coradas em solução de Giemsa 4% com tampão fosfato pH 6,8 por aproximadamente 2 minutos.

3.4.2.3. Ibridação *in situ* por Fluorescência (FISH)

A técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) seguiu o padrão do protocolo que acompanha o produto. Neste estudo foi utilizada sondas CYTOCELL^{®(*)}

* Sonda α -satélite 13/21 n° de catálogo LPE 13G

* Sonda α -satélite 14/22 n° de catálogo LPE 14 G

3.5. Cariotipagem

As análises cromossômicas foram realizadas em, no mínimo, 11 metáfases por bandamento GTG ao nível de 550 bandas, para detectar alguma possível anormalidade cromossômica. As prometáfases apresentaram níveis de resolução de no mínimo 550 a 850 bandas e foram fotomicrografadas. As análises e fotomicrografias foram realizadas em fotomicroscópio LEICA LEITZ DMRBE, no aumento de 1250X. Sendo posteriormente montado os cariótipos.

4. RESULTADOS

4.1. Grupo amostral

4.1.1. Grupo I: Microftalmia e/ou anoftalmia primária

Foram avaliados 4 pacientes portadores dessa malformação, 2 pacientes eram do sexo masculino e 2 eram do sexo feminino.

Com relação ao lado da face afetado, 1 paciente era portador de anoftalmia unilateral à E (Caso 1), 1 paciente apresentava microftalmia unilateral à E (Caso 2) e 2 possuíam microftalmia unilateral à D (Casos 3 e 4).

Os casos 1 e 2 tiveram seu diagnóstico comprovados por exames de imagem (TC), os casos 3 e 4 por avaliação clínica e cirúrgica. O caso 4 apresentava raio-X de crânio mostrando órbita direita com dimensões reduzidas.

Os resultados dos cariótipos dos 4 pacientes foram normais.

As principais características dos propósitos estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas dos 4 casos portadores de microftalmia/anoftalmia primária, (Grupo I) da presente casuística.

<i>Sinais Clínicos</i>	Casos			
	1	2	3	4
Sexo	M	M	F	F
Microftalmia E	-	+	-	-
Microftalmia D	-	-	+	+
Anoftalmia E	+	-	-	-
Anoftalmia D	-	-	-	-
Cariótipo	46,XY	46,XY	46,XX	46,XX

Sinais clínicos (+) presentes (-) ausentes (M) masculino (F) feminino

Caso 1

J.A.P.F.O (R.G:47.360/SAG:7408-Fig.2), paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 5 meses de idade por apresentar anoftalmia congênita unilateral isolada.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo sem intercorrências neonatais. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica do paciente revelou anoftalmia unilateral à E. A tomografia computadorizada revelou ausência de globo ocular à E (Fig.3). O exame citogenético apresentou cariótipo masculino normal (Fig.4).

Diagnóstico: Anoftalmia unilateral isolada à esquerda

Conclusão: Cariótipo 46,XY

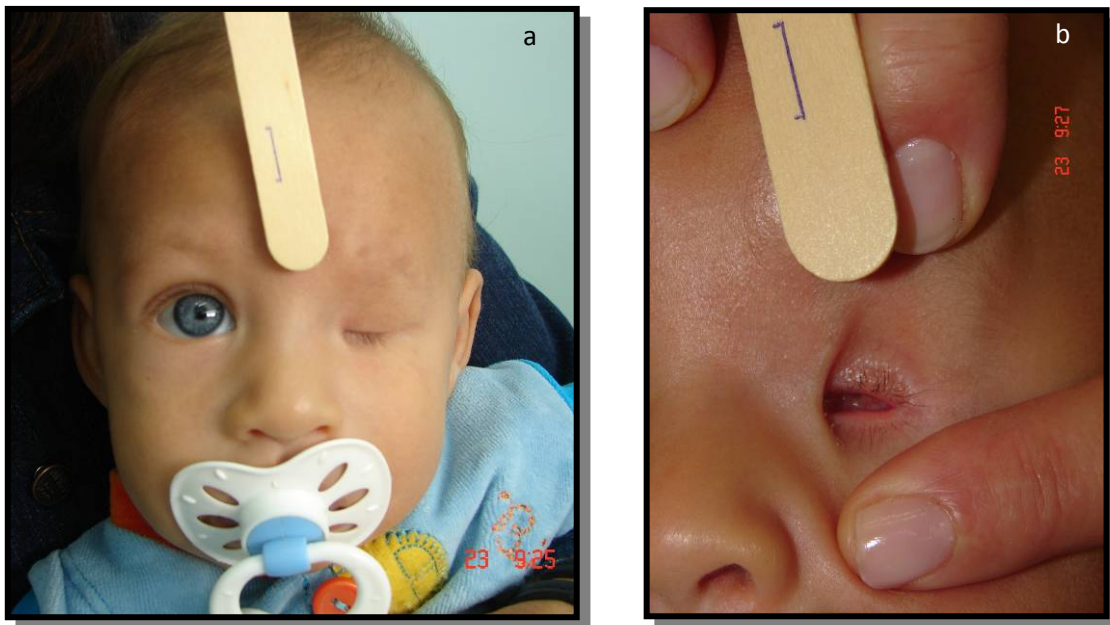
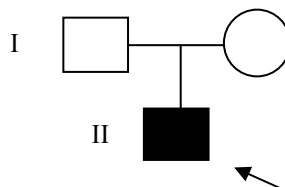


Figura 2 - a) Caso 1 aos cinco meses de idade. b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular.



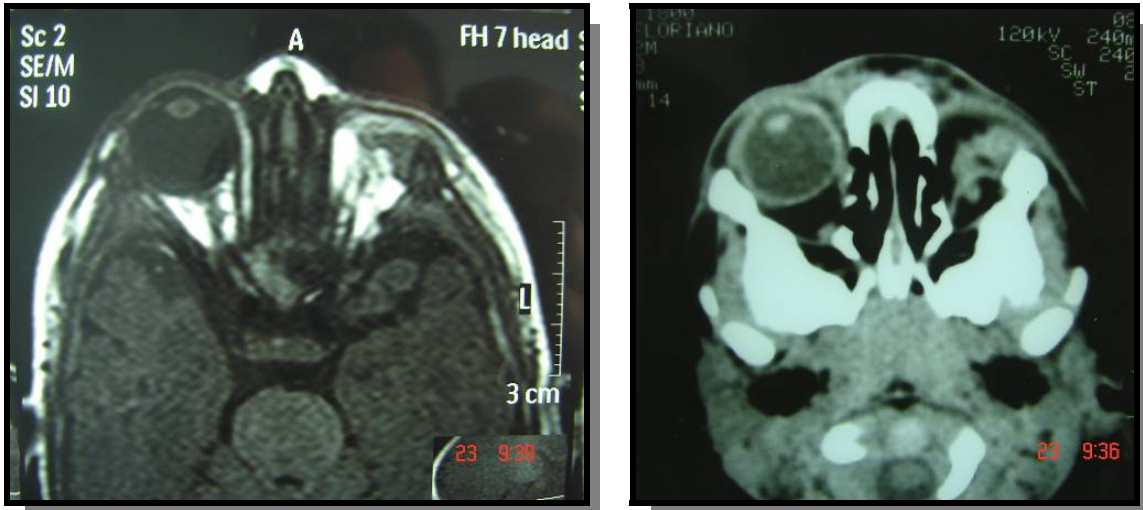


Figura 3 - TC de órbitas, mostrando a ausência do globo ocular esquerdo.

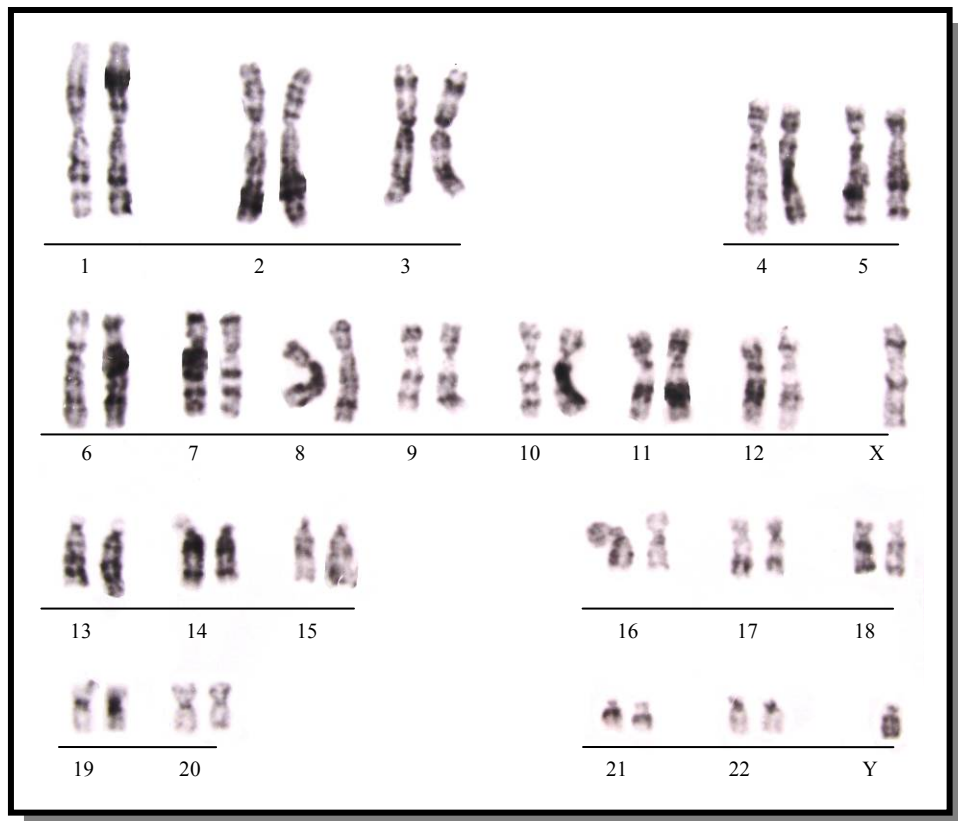


Figura 4 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 2

L.E.G.S. (R.G:49.838/SAG:7444-Fig.5), paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 1 ano e 4 meses de idade por apresentar microftalmia congênita isolada.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo sem intercorrências neonatais. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações. Nasceu pesando 3.710g (P-50) e medindo 49cm (P-25).

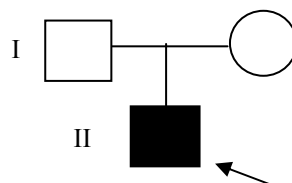
A avaliação genético-clínica do paciente revelou microftalmia unilateral à E. A tomografia computadorizada mostrou globo ocular com dimensões reduzida à E (Fig.6). O exame citogenético apresentou cariótipo masculino normal (Fig.7).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral isolada à esquerda.

Conclusão: Cariótipo 46,XY



Figura 5 - Caso 2 com 1 ano e 4 meses de idade



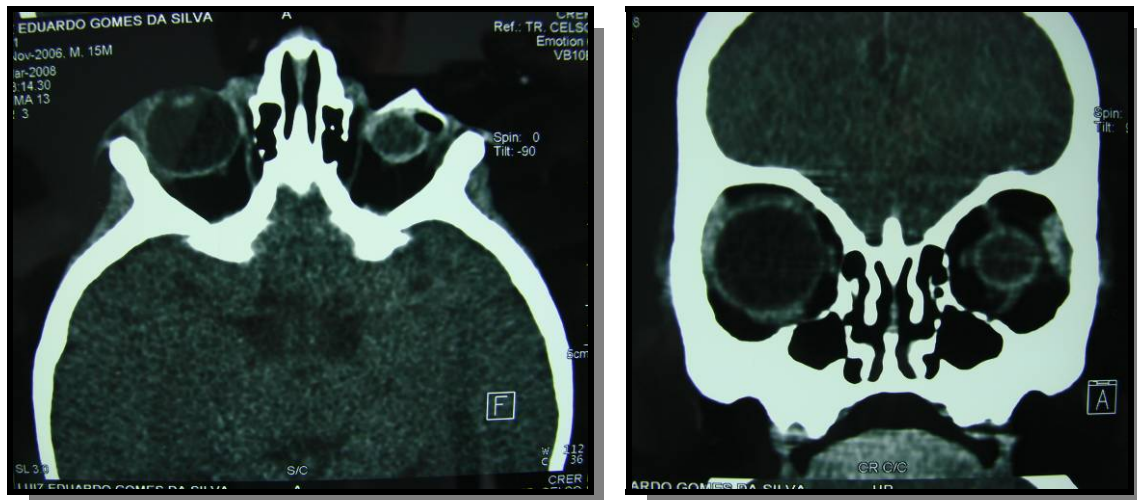


Figura 6 - TC de órbita mostrando globo ocular esquerdo com dimensões reduzidas

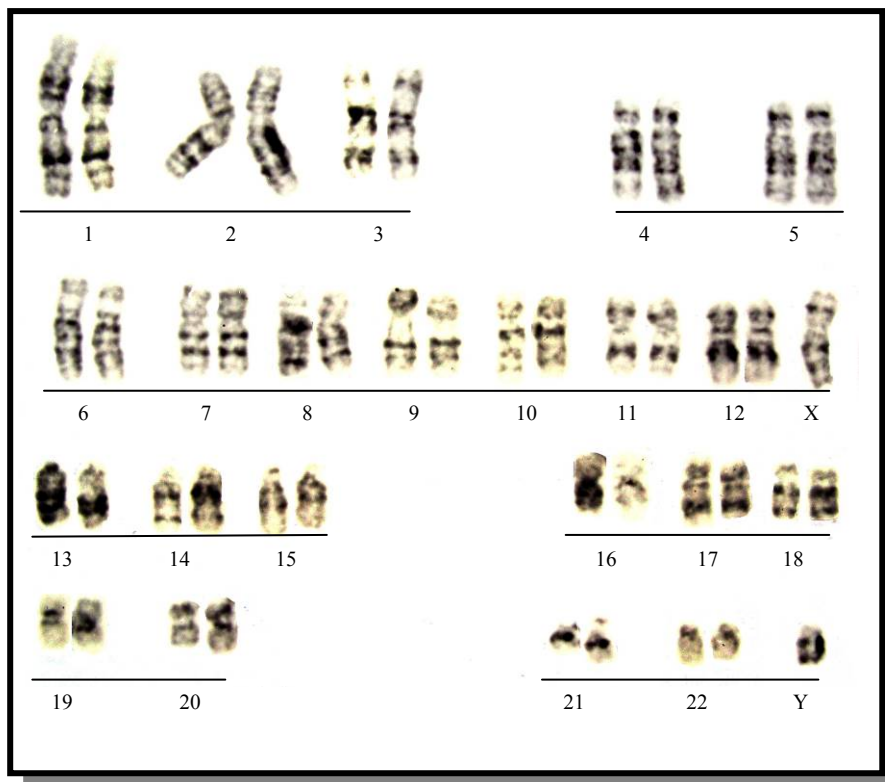


Figura 7 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 3

M.C.D.O. (R.G.:33.580/SAG:7412-Fig.8), paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC/USP-Bauru, por apresentar microftalmia congênita unilateral.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, seu pai possui um filho normal de outro casamento e sua mãe também já foi casada e sofreu um aborto espontâneo. A gestação (gemelar) teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, pré-termo (8meses), genitora refere que teve hemorragia no 2º mês. Nasceu pesando 2710g (P-90), medindo 48cm (P<50) e não apresentou intercorrências neonatais.

O co-gêmeo, também do sexo feminino não apresentou qualquer malformação.

A avaliação genético-clínica da paciente revelou microftalmia isolada à D. A tomografia computadorizada revelou órbita direita com dimensões reduzidas, imagem do globo ocular rudimentar e malformações. Seu exame citogenético apresentou cariótipo feminino normal (Fig.9).

Diagnóstico: Microftalmia isolada à direita

Conclusão: Cariótipo 46,XX

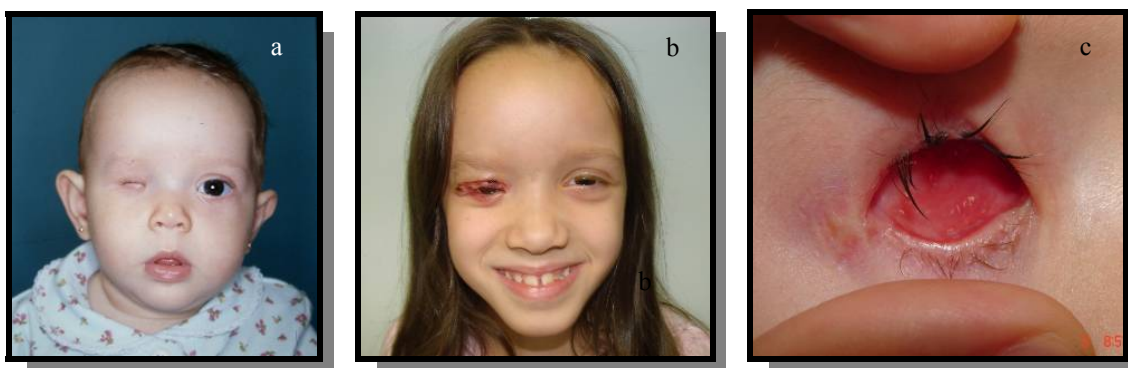
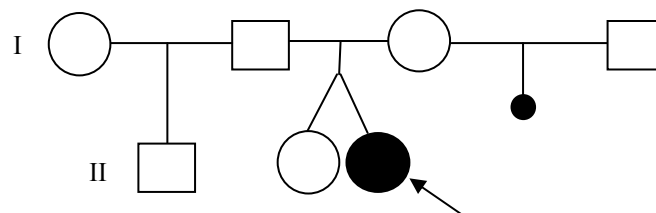


Figura 8 - a) Caso 3 com 1 ano de idade. b) Caso 3 com 10 anos de idade com prótese ocular à D c) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à D, pós-cirurgia



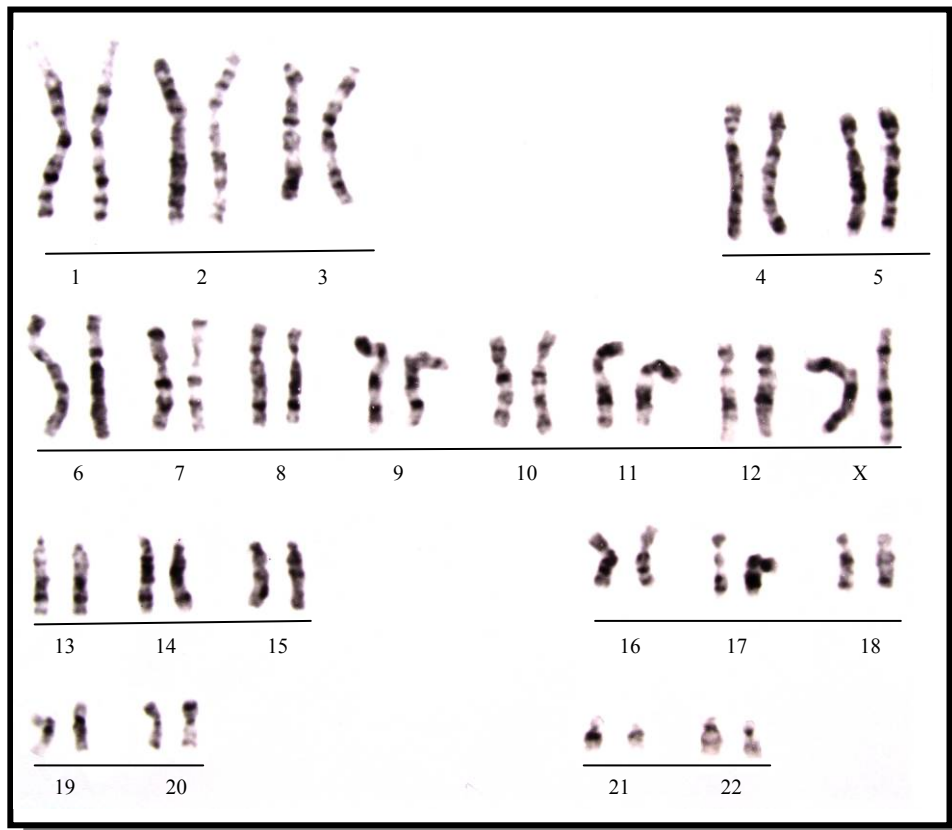


Figura 9 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 4

D.V.O. (R.G.:46.579/SAG:7390-Fig.10), paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 6 anos de idade por apresentar microftalmia congênita isolada à D.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrências neonatais. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica da paciente revelou microftalmia unilateral à D. O Raio-X de crânio mostrou órbita direita com diâmetro reduzido (Fig.11). Seu exame citogenético apresentou cariótipo feminino normal (Fig.12).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral isolada à D.

Conclusão: Cariótipo 46,XX

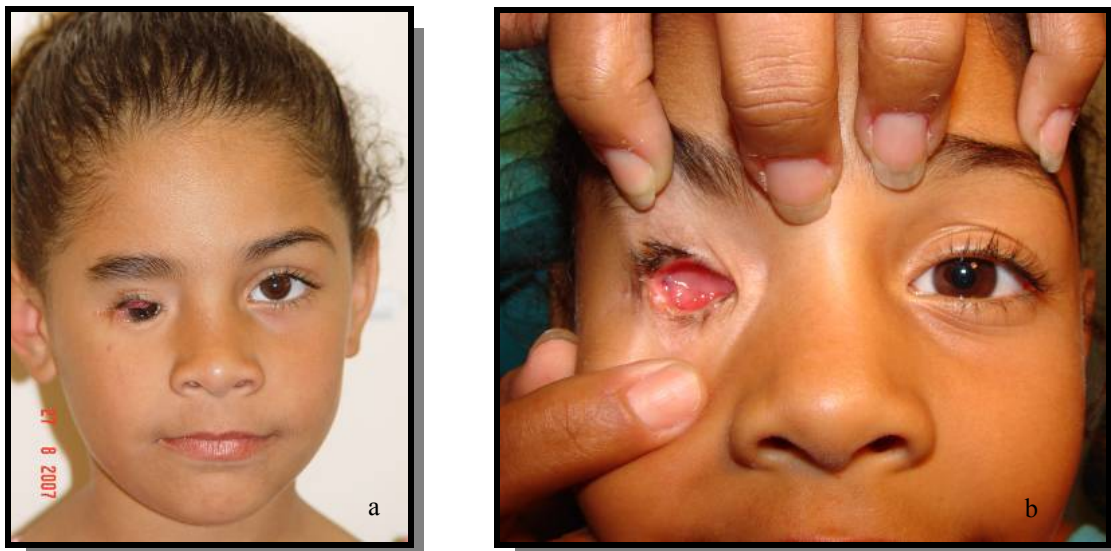
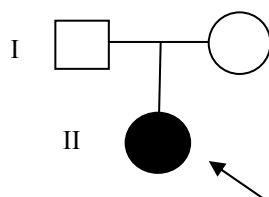


Figura 10 - a) Caso 4 com 6 anos de idade com prótese ocular à D. b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à D, pós-cirurgia.



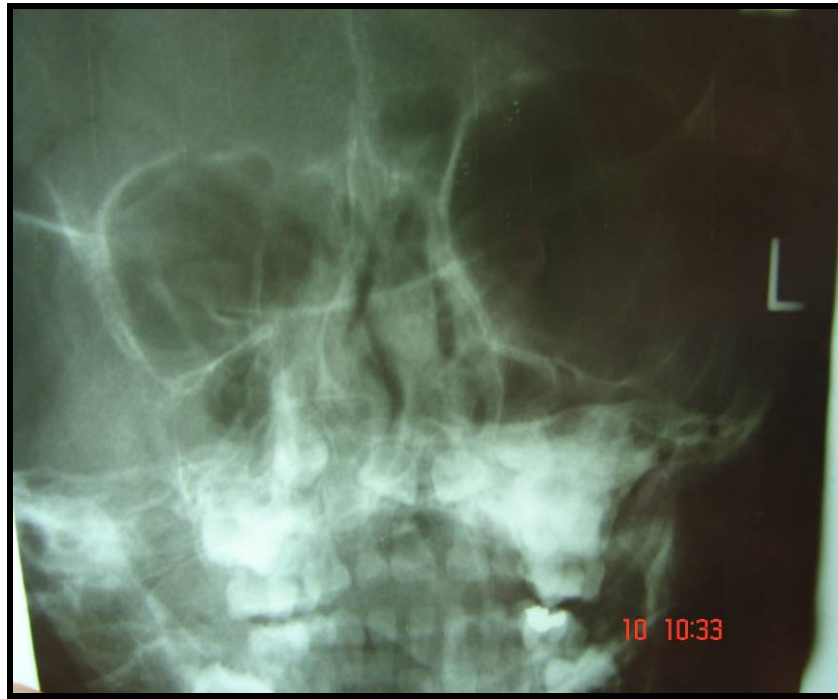


Figura 11 - Raio-X de crânio mostrando órbita direita com tamanho reduzido.

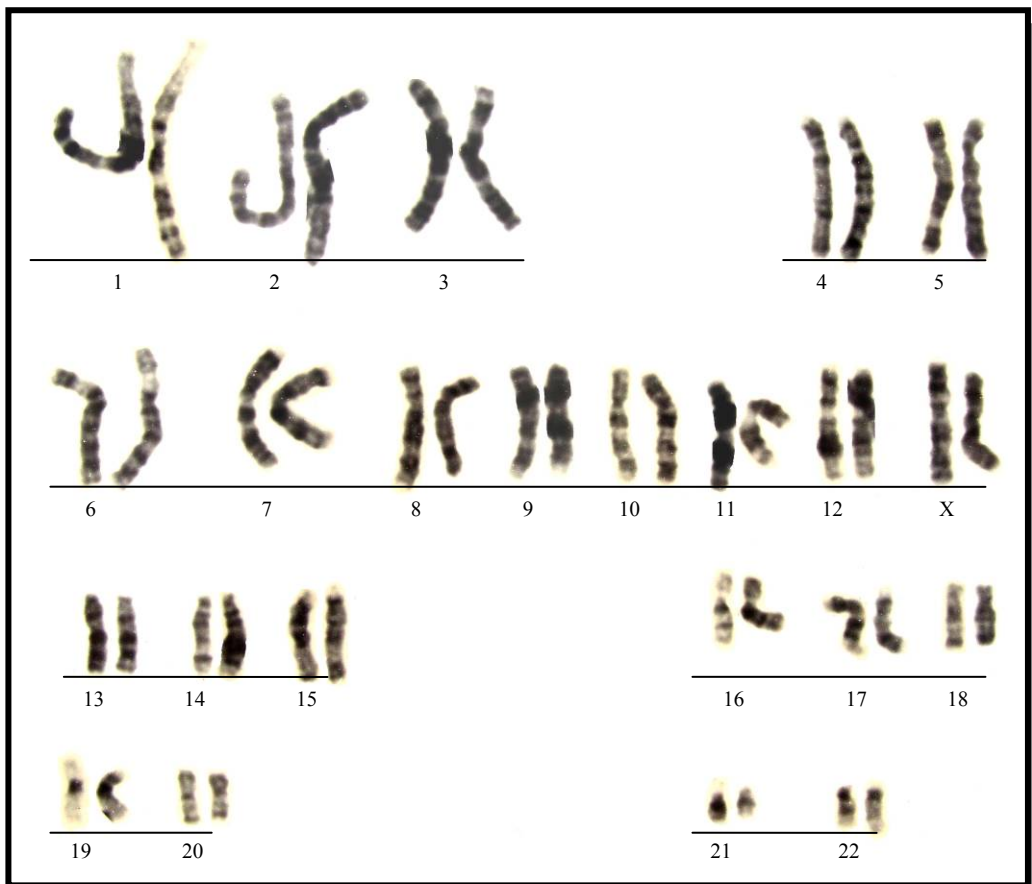


Figura 12 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

4.1.2. Grupo II: Microftalmia e/ou anoftalmia secundária

Neste grupo foram avaliados 16 pacientes portadores de anomalias oculares, associadas a várias malformações congênitas cerebrais e/ou faciais. A proporção sexual foi de 7 pacientes do sexo masculino e 9 pacientes do sexo feminino. Dos 16 pacientes avaliados, 4 eram portadores de microftalmia unilateral à E (Casos 5, 15, 16,17), 5 possuíam microftalmia unilateral à D (Casos 6, 7, 8, 9 e 19), 2 eram portadores de microftalmia bilateral (Casos 12 e 13). Com relação às anoftalmias: 3 pacientes eram portadores de anoftalmia unilateral à D (Casos 10, 11 e 18), o caso 20 possuía anoftalmia bilateral e o caso 14 era acometido com microftalmia à D e anoftalmia à E.

As fissuras atípicas da face estavam presentes em 5 casos, sendo uma fissura atípica T2 à E (Caso 15), uma fissura atípica T2 à E e uma fissura atípica T6 à D (Caso 16), uma fissura atípica T4 à E (Caso 17), uma fissura atípica T2/12 à D (Caso 18) e fissuras atípicas T3 à E e uma fissura atípica T4 à D (Caso 19). Também foi observado a presença de fissura de lábio e/ou palato nos casos 5, 6, 10, 12, 13 e 14.

Com relação às anomalias craniofaciais decorrentes da falha no desenvolvimento do prosencéfalo, encontramos braquicefalia (Casos 11 e 15), plagiocefalia (Caso 11), assimetria crânio-facial (Casos 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 19 e 20), encefalocele fronto-nasal (Caso 7), hidrocefalia (Caso 18), hemangioma occipital (Caso 12), microcefalia (Caso 5) e ADNPM (Casos 11, 12, 13, 15, 18 e 20).

As MAs foram diagnosticadas através dos exames de imagens (TC) nos casos 6, 7, 10, 11, 14, 15, 18 e 20, os demais casos o diagnóstico foi realizado através da avaliação clínica.

Os resultados das análises citogenéticas revelaram uma inversão centromérica envolvendo região 9p11;q13 (Caso 12), uma translocação robertsoniana envolvendo os cromossomos 13 e 14 (Caso 11) e resultados normais nos outros pacientes. As principais características clínicas dos propósitos estão apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 - Principais características clínicas dos 16 casos portadores de microftalmia/anoftalmia secundária, (Grupo II) da presente casuística.

Sinais Clínicos	Casos							
	5	6	7	8	9	10	11	12
Sexo	F	F	M	F	M	F	M	M
Olhos								
Microftalmia à E	+	-	-	-	-	-	-	+
Microftalmia à D	-	+	+	+	+	-	-	+
Anoftalmia à E	-	-	-	-	-	-	-	-
Anoftalmia à D	-	-	-	-	-	+	+	-
Nistagmo	-	-	-	-	-	-	+	-
Hipertelorismo	-	-	-	-	-	+	+	-
Miopia	-	-	-	-	-	-	-	-
Obstrução do canal lacrimal	-	-	-	-	-	-	-	-
Catarata congênita	-	-	-	-	+	-	-	-
Nariz								
Base nasal baixa	+	-	-	-	-	+	-	-
Narinas largas	+	-	-	-	-	-	-	-
Orais								
Fissura de lábio e/ou palato	+	+	-	-	-	+	-	+
Fissuras atípicas	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato alto	-	-	-	-	-	-	-	-
Micrognatia	-	-	-	-	-	-	-	-
Maxila hipoplásica	-	+	-	-	-	-	-	-
Craniofaciais								
Frontal proeminente	+	+	-	-	+	+	-	+
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-
Braquicefalia	-	-	-	-	-	-	+	-
Plagiocefalia	-	-	-	-	-	-	+	-
Assimetria craniana	-	-	-	-	-	+	+	-
Assimetria facial	-	-	-	+	-	-	+	-
Encefalocele fronto-nasal	-	-	+	-	-	-	-	-
Hipoplasia de face média	-	-	-	+	-	-	-	-
Hidrocefalia	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemangioma occipital	-	-	-	-	-	-	-	+
Dígitos								
Outros								
ADNPM	-	-	-	-	+	-	+	+
Convulsões	-	-	-	-	+	-	-	-
Hipotonia generalizada	-	-	-	-	+	-	-	-
Cariótipo	46,XX	46,XX	46,XY	46,XX	46,XY	46,XX	45,XY,t(13;14)	46,XY,inv9

Sinais clínicos (+) presentes (-) ausentes (M) masculino (F) feminino (T2) fissura Tessier nº 2 (T2/T6) fissura Tessier nº 2 e nº 6 (T4) fissura Tessier nº 4 (T2/12) fissura Tessier nº 2/12 e (T3/T4) fissura Tessier nº 3 e nº 4.

Tabela 3 (cont.): Principais características clínicas dos 16 casos portadores de microftalmia/anoftalmia secundária, (Grupo II) da presente casuística.

Casos								
<i>Sinais Clínicos</i>	13	14	15	16	17	18	19	20
<i>Sexo</i>	F	M	M	F	M	F	F	F
Olhos								
Microftalmia à E	+	-	+	+	+	-	-	-
Microftalmia à D	+	+	-	-	-	-	+	-
Anoftalmia à E	-	+	-	-	-	-	-	+
Anoftalmia à D	-	-	-	-	-	+	-	+
Nistagmo	-	-	-	-	-	+	-	-
Hipertelorismo	-	-	+	-	-	-	-	-
Miopia	-	-	-	-	-	-	+	-
Obstrução do canal lacrimal	-	-	-	-	-	-	+	-
Catarata congênita	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz								
Base nasal baixa	-	-	-	-	-	-	-	-
Narinas largas	-	-	-	-	-	-	-	-
Orais								
Fissura de lábio e/ou palato	+	+	-	-	+	-	-	-
Fissuras atípicas	-	-	T2	T2/T 6	T4	T2/12	T3/T 4	-
Palato alto	-	-	+	-	-	+	-	-
Micrognatia	-	-	+	-	-	-	-	-
Maxila hipoplásica	-	-	-	-	-	-	-	-
Craniofaciais								
Frontal proeminente	-	+	-	-	+	-	+	-
Microcefalia	-	-	-	-	-	-	-	-
Braquicefalia	-	-	+	-	-	-	-	-
Plagiocefalia	-	-	-	-	-	-	-	-
Assimetria craniana	-	+	-	-	+	-	-	+
Assimetria facial	-	-	-	-	-	-	-	-
Encefalocele fronto-nasal	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipoplasia de face média	-	-	-	-	-	-	-	-
Hidrocefalia	-	-	-	-	-	+	-	-
Hemangioma occipital	-	-	-	-	-	-	-	-
Dígitos								
Outros								
ADNPM	+	-	+	-	-	+	-	+
Convulsões	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotonia generalizada	-	-	-	-	-	-	-	-
Cariótipo	46,XX	46,XY	46,XY	46,XX	46,XY	46,XX	46,XX	46,XX

Sinais clínicos (+) presentes (-) ausentes (M) masculino (F) feminino (T2) fissura Tessier nº 2 (T2/T6) fissura Tessier nº 2 e nº 6 (T4) fissura Tessier nº 4 (T2/12) fissura Tessier nº 2/12 e (T3/T4) fissura Tessier nº 3 e nº 4.

Caso 5

J.S.S. (R.G.:32.819/SAG:7454-Fig.13) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 1 mês de idade por apresentar microftalmia e fissura de palato.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrência neonatal. Seu histórico familiar revelou que sua mãe teve dois abortos espontâneos, não foi observado recorrência ou outras malformações na família da paciente. A menor nasceu pesando 2.640g (P-10) e medindo 49cm (P-25).

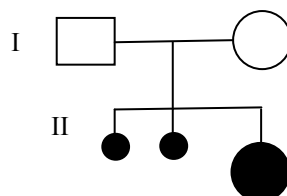
A avaliação genético-clínica da paciente revelou microftalmia unilateral à E, fissura de palato completa, frontal proeminente, microcefalia, boca grande, rima bucal voltada para baixo, base nasal baixa, narinas largas e orelhas posteriorizadas. Com 1 ano e 10 meses teve início de crises convulsivas, controlada com o uso de medicação. Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.14).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à E e à fissura de palato.

Conclusão: Cariótipo 46,XX



Figura 13 - a) Caso 5 com 8 meses. b) Caso 5 com 8 anos de idade.



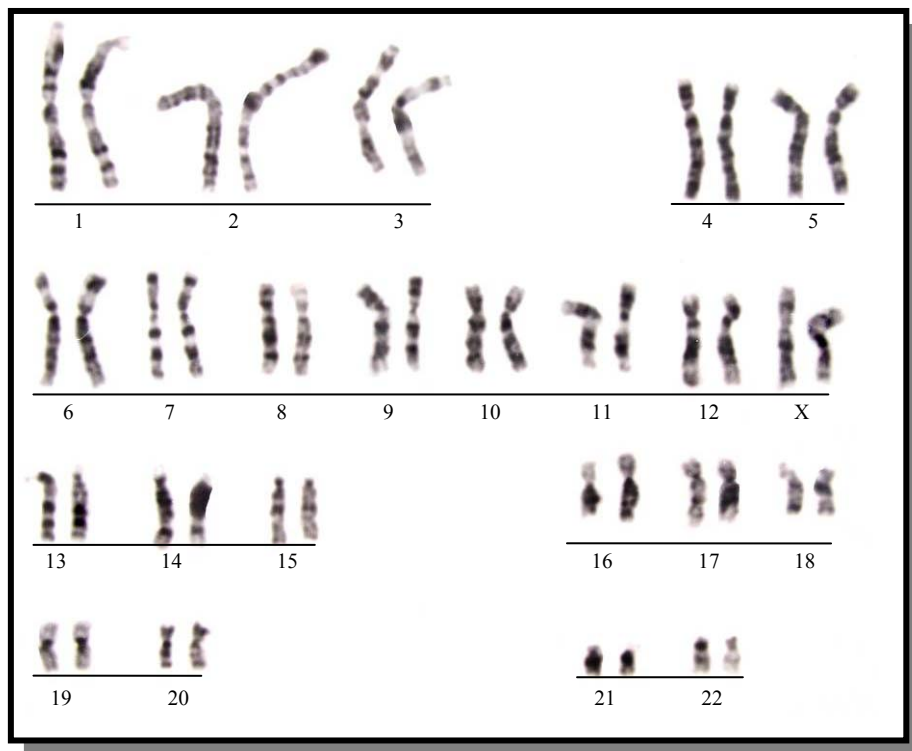


Figura 14 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 6

Y.J.S. (R.G:53.329/SAG:7448-Fig.15), paciente do sexo feminino, encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 4 meses por apresentar microftalmia congênita unilateral à D e fissura bilateral de lábio.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, genitora refere episódio de hipertensão no 4º mês de gestação, evoluiu para parto cesariano, à termo e sem intercorrências neonatais. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações. Nasceu pesando 3.300g (P-50).

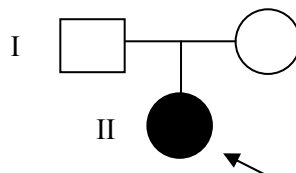
A avaliação genético-clínica da paciente revelou microftalmia unilateral à D, frontal proeminente, fissura de lábio e palato pré-forame incisivo incompleta bilateral e pré maxila hipoplásica. A tomografia computadorizada revelou globo ocular e órbita com dimensões reduzida à D (Fig.16). Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.17).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à D, frontal proeminente e fissura de lábio e palato bilateral.

Conclusão: Cariótipo 46,XX



Figura 15 - Caso 6 com 4 meses de idade



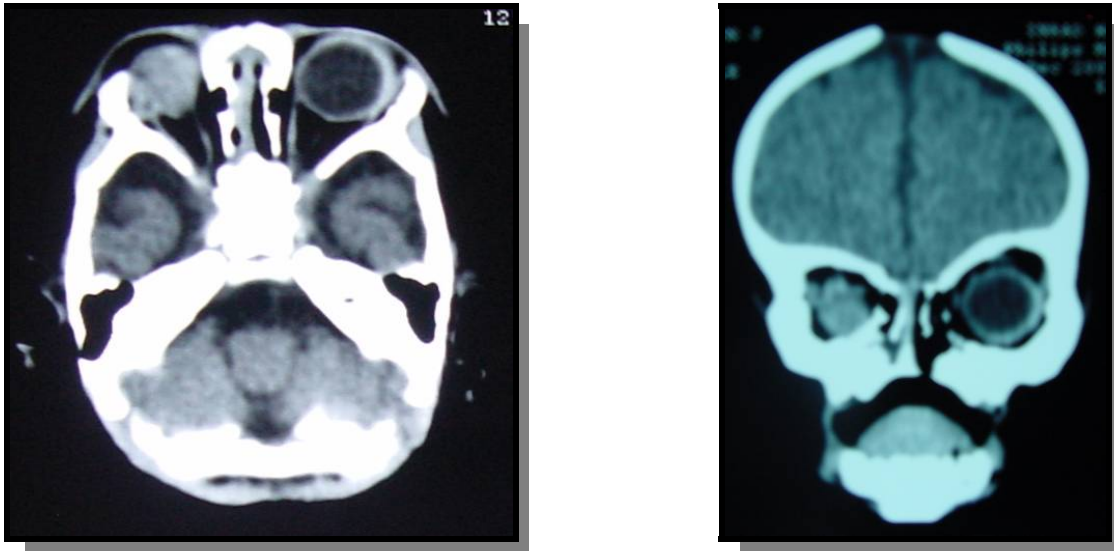


Figura 16 - TC de órbita, revelando globo ocular com dimensões reduzida.

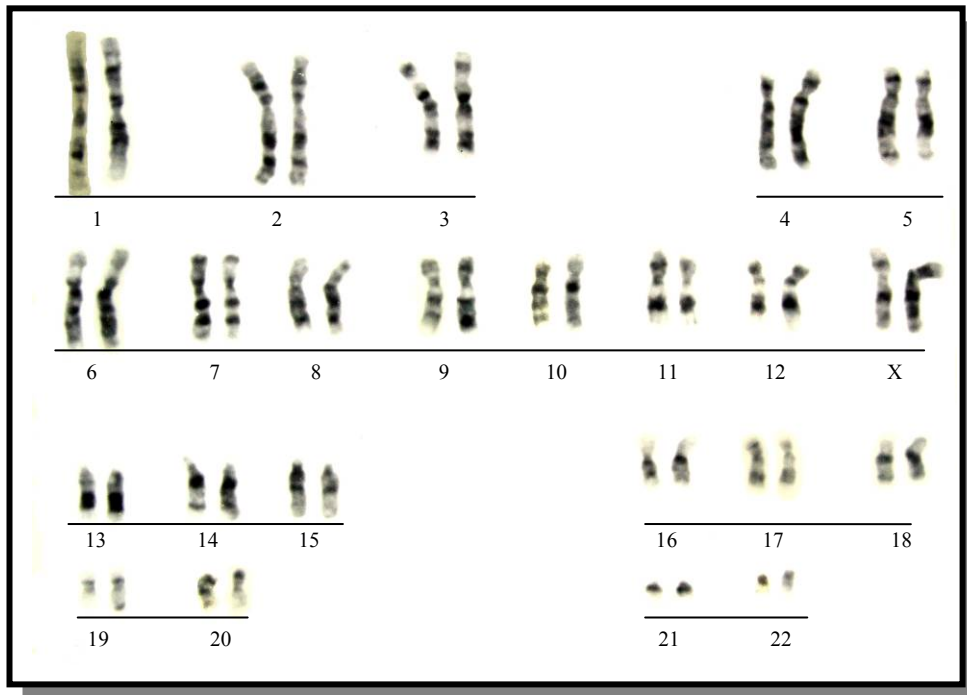


Figura 17 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 7

D.A.S. (RG.:40.058/SAG:7403-Fig.18), paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru por apresentar microftalmia e dismorfismos.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrência neonatal. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

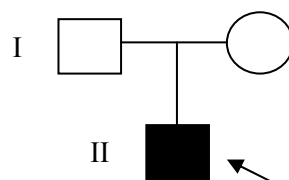
A avaliação genético-clínica do paciente revelou microftalmia unilateral à D e encefalocele fronto-nasal. Tomografia computadorizada revelou encefalocele fronto-nasal e olho direito com dimensões reduzida (Fig.19). Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig.20).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à D e à encefalocele fronto-nasal

Conclusão: Cariótipo 46,XY



Figura 18 - Caso 7 com 1 ano 6 meses.



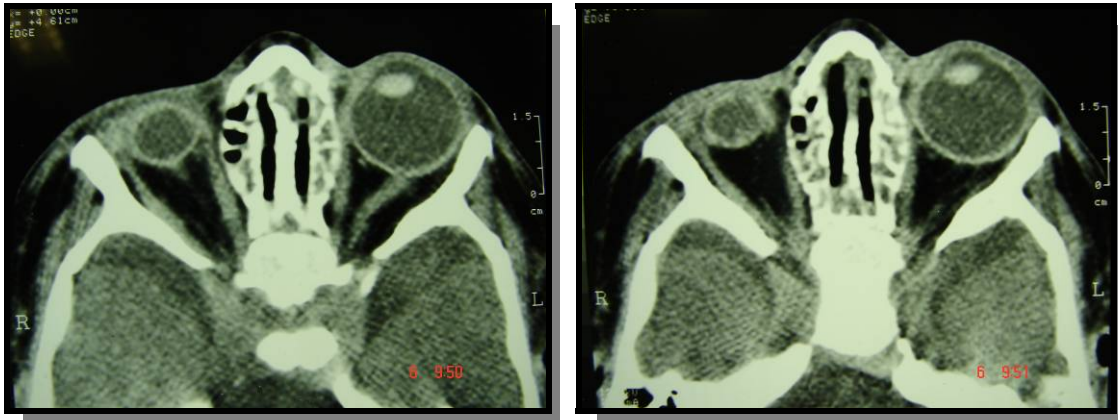


Figura 19 - TC de órbita mostrando globo ocular direito com dimensões reduzida.

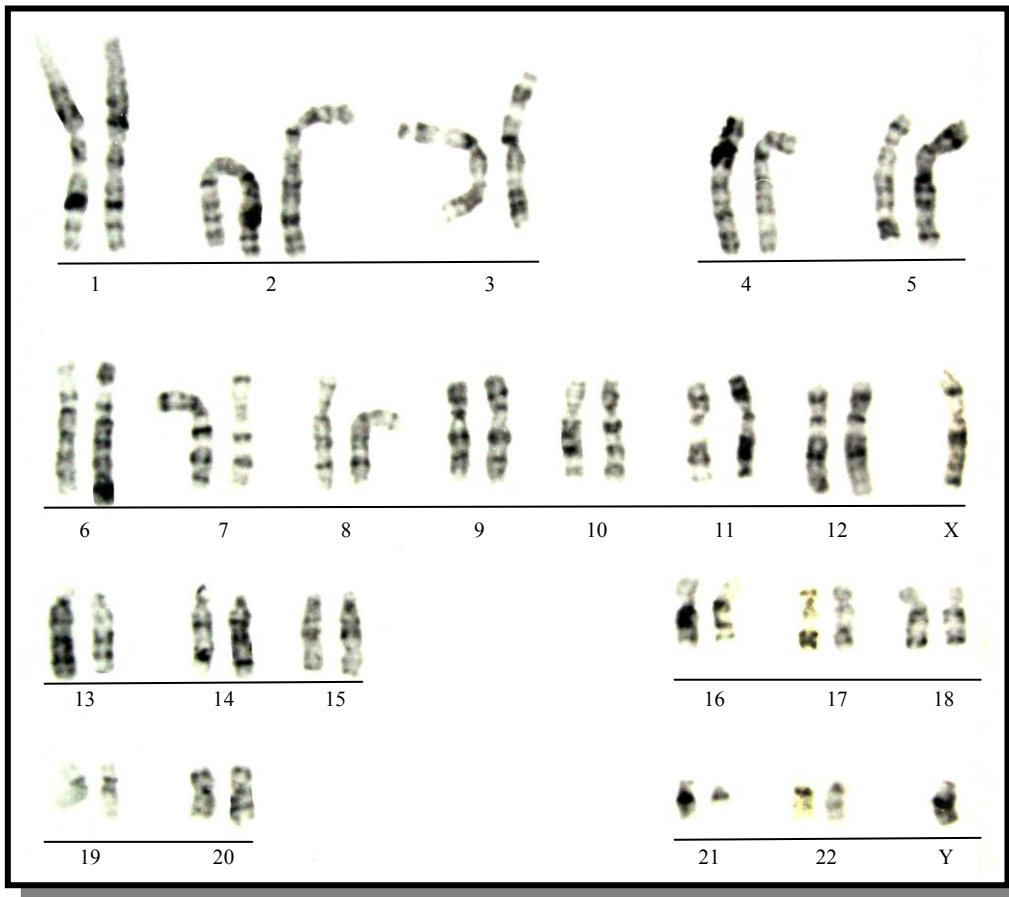


Figura 20 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 8

B.L.A. (R.G.32.721/SAG:7409-Fig.21), paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru por apresentar assimetria crânio-facial e microftalmia.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo, genitora teve hemorragia no 3º mês. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica da paciente revelou assimetria facial, hipoplasia de face média, microftalmia unilateral à D, hipoplasia de ramo mandibular à D, hipoacusia à E. Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.22).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à D e à hipoplasia crânio-facial à D.

Conclusão: Cariótipo 46,XX

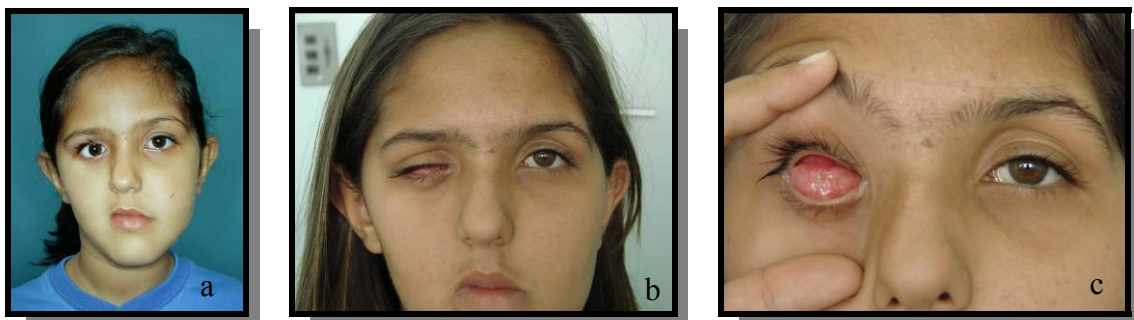
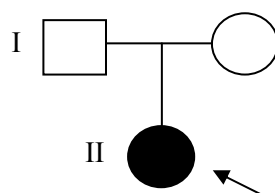


Figura 21 - a) Caso 8 com 7 anos b) Caso 8 com 14 anos. c) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular pós-cirurgia.



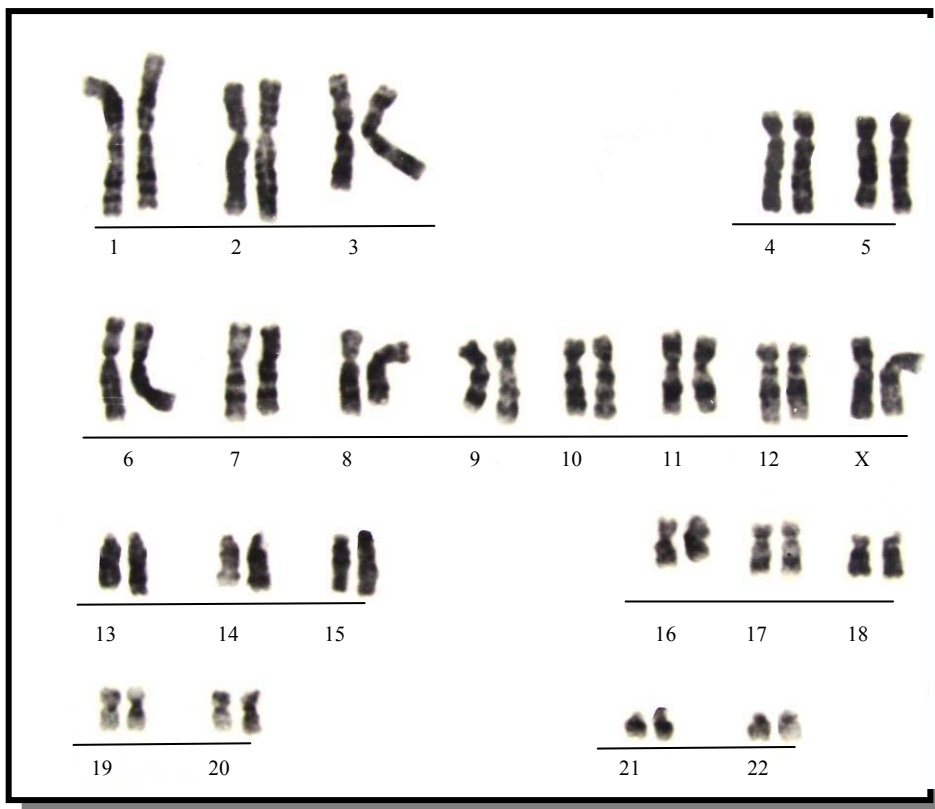


Figura 22 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 9

L.N.A.O. (R.G.:49.700/SAG:7459-Fig.23), paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 1 ano e 7 meses por apresentar microftalmia e hipotonia generalizada .

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrência neonatal. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

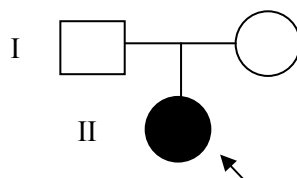
A avaliação genético-clínica do paciente revelou frontal proeminente, microftalmia unilateral à D, catarata congênita, convulsões, hipotonia generalizada e ADNPM. Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig.24).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à D, catarata à E, hipotonia generalizada e ADNPM.

Conclusão: Cariótipo 46,XY



Figura 23 - Caso 9 com 3 meses.



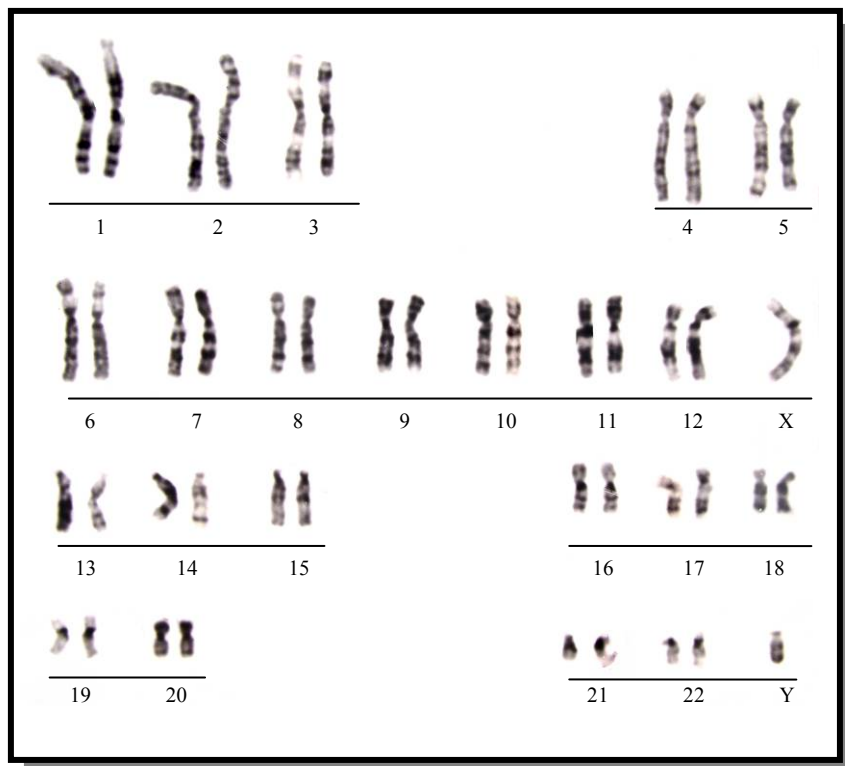


Figura 24 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 10

L.S.A. (R.G.:32.718/SAG:7402-Fig.25) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 3 meses de idade por apresentar microftalmia e dismorfismos facial.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrências. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

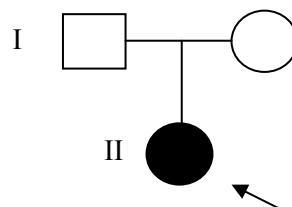
A avaliação genético-clínica da paciente revelou crânio assimétrico, frontal proeminente, hipertelorismo, anoftalmia unilateral à D, fissura de palato pós-forame, apêndice na face e na região nasal, base nasal baixa, narina única à E, orelha esquerda discretamente maior que direita. Tomografia computadorizada de crânio não revelou sinais de anomalias do sistema nervoso central. Tomografia computadorizada de face revelou grave deformidade de face, com fenda palatina, malformação nasal onde se observa cavidade única deslocada à E e órbita de pequeno volume com ausência do olho direito (Fig.26). O exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.27).

Diagnóstico: Anoftalmia unilateral à D, aplasia heminasal e fissura de palato pós forame.

Conclusão: Cariótipo 46,XX



Figura 25 - a) Caso 10 com 7 meses.



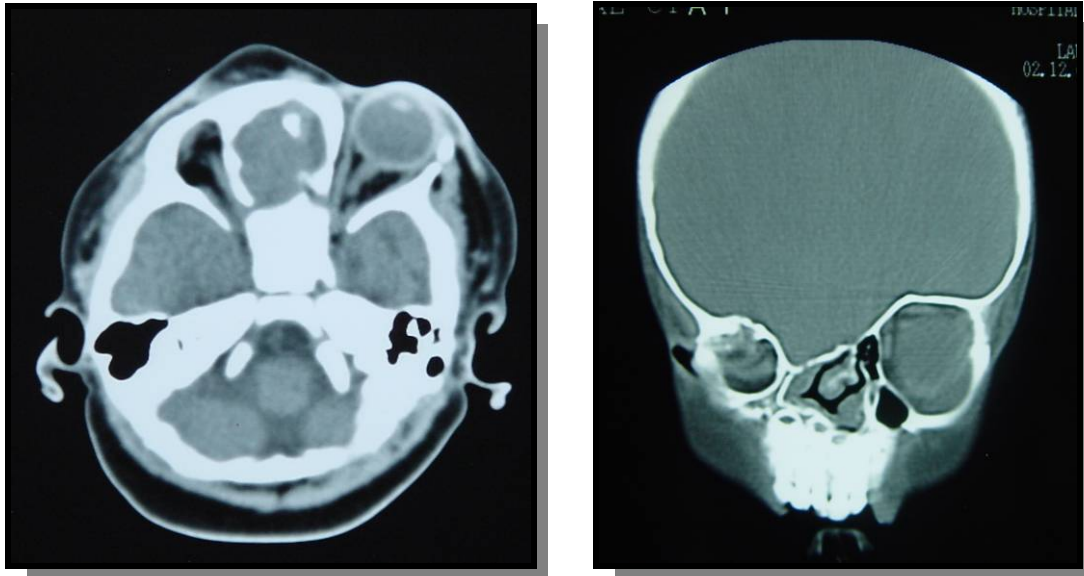


Figura 26 - TC de órbita mostrando globo ocular direito ausente.

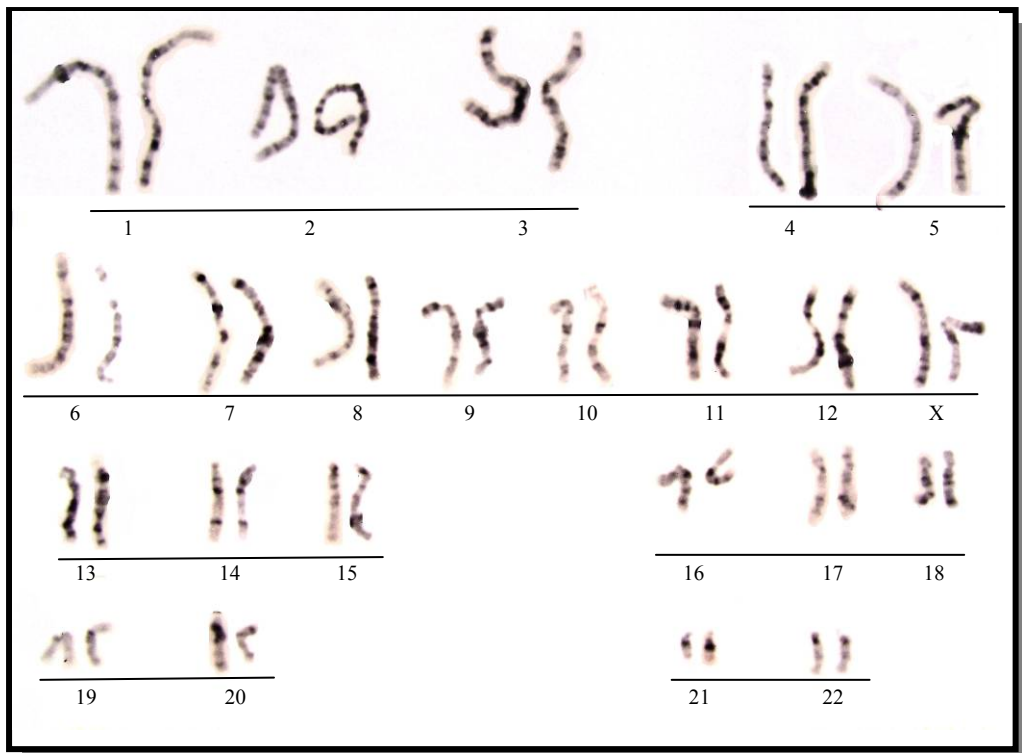


Figura 27 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.

Caso 11

J.T.R. (R.G.:30.300/SAG:7411-Fig.28) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 1 ano por apresentar dismorfismos crâniofaciais.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrências neonatais. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica do paciente revelou braquicefalia, plagiocefalia, assimetria craniana, assimetria facial, malformação de pavilhão auditivo à D, anoftalmia unilateral à D, blefarofimose à D, hipertelorismo, nistagmo à E, base nasal larga, ausência de narina à D, aplasia nasal, apêndices auriculares e ADNPM. Tomografia computadorizada revelou anomalias do SNC, anoftalmia à D, agenesia de orelha interna à D e agenesia de fossa nasal à D (Fig.29). Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino e uma translocação robertsoniana envolvendo os cromossomos 13 e 14 (Fig.30).

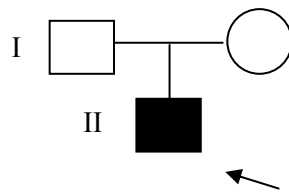
Diagnóstico: Anoftalmia unilateral à D, aplasia heminasal e malformações do SNC.

Conclusão: Foi detectado uma translocação robertsoniana envolvendo o cromossomo 13 e 14, 45,XY,dic(13;14)(p11;p11). Confirmado pela técnica de FISH (Fig.31).

A análise citogenética dos pais do propósito revelaram, mãe com cariótipo feminino normal e pai apresentado cariótipo 45,XY,dic(13;14)(p11;p11), porém apresentando fenótipo normal. A translocação 13/14 foi detectada de herança paterna, não sendo a causa etiológica da malformação apresentada pelo propósito.



Figura 28- a) Caso 11 com 10 anos.



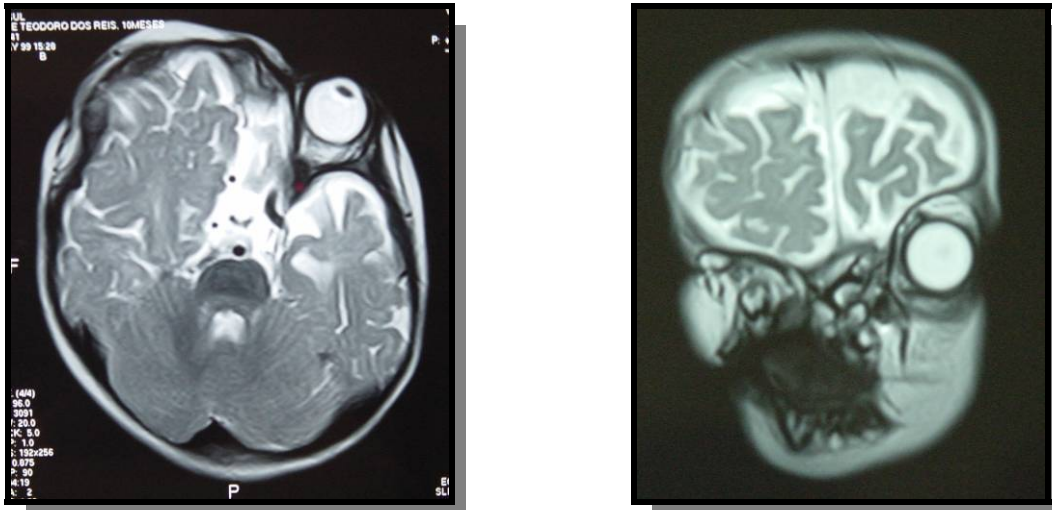


Figura 29 - TC de órbita, revelando ausência de globo ocular à direita

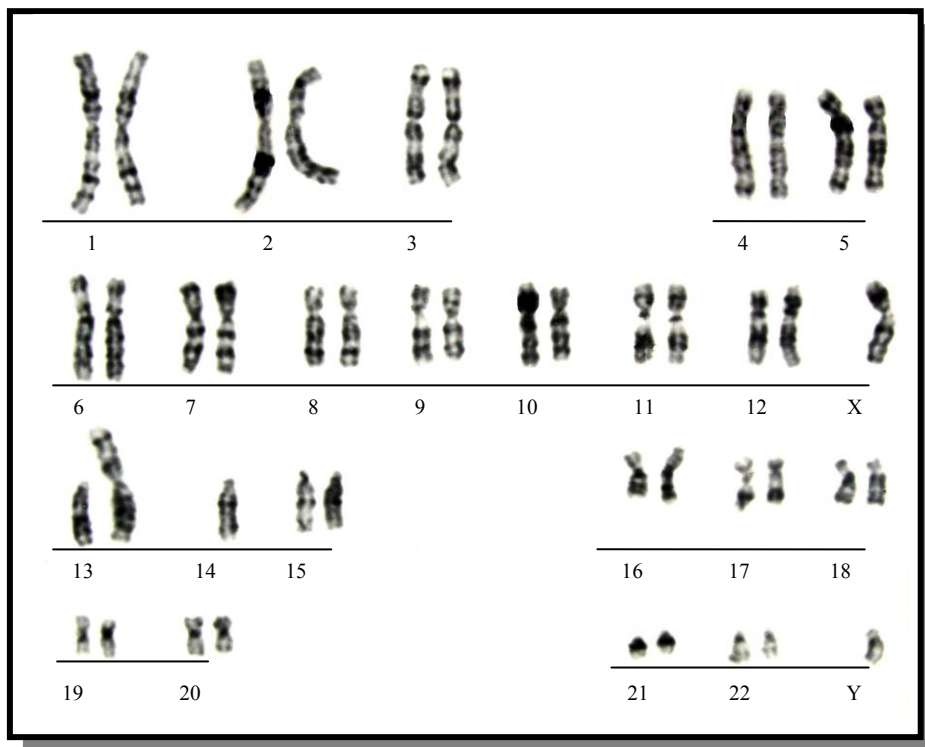


Figura 30 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

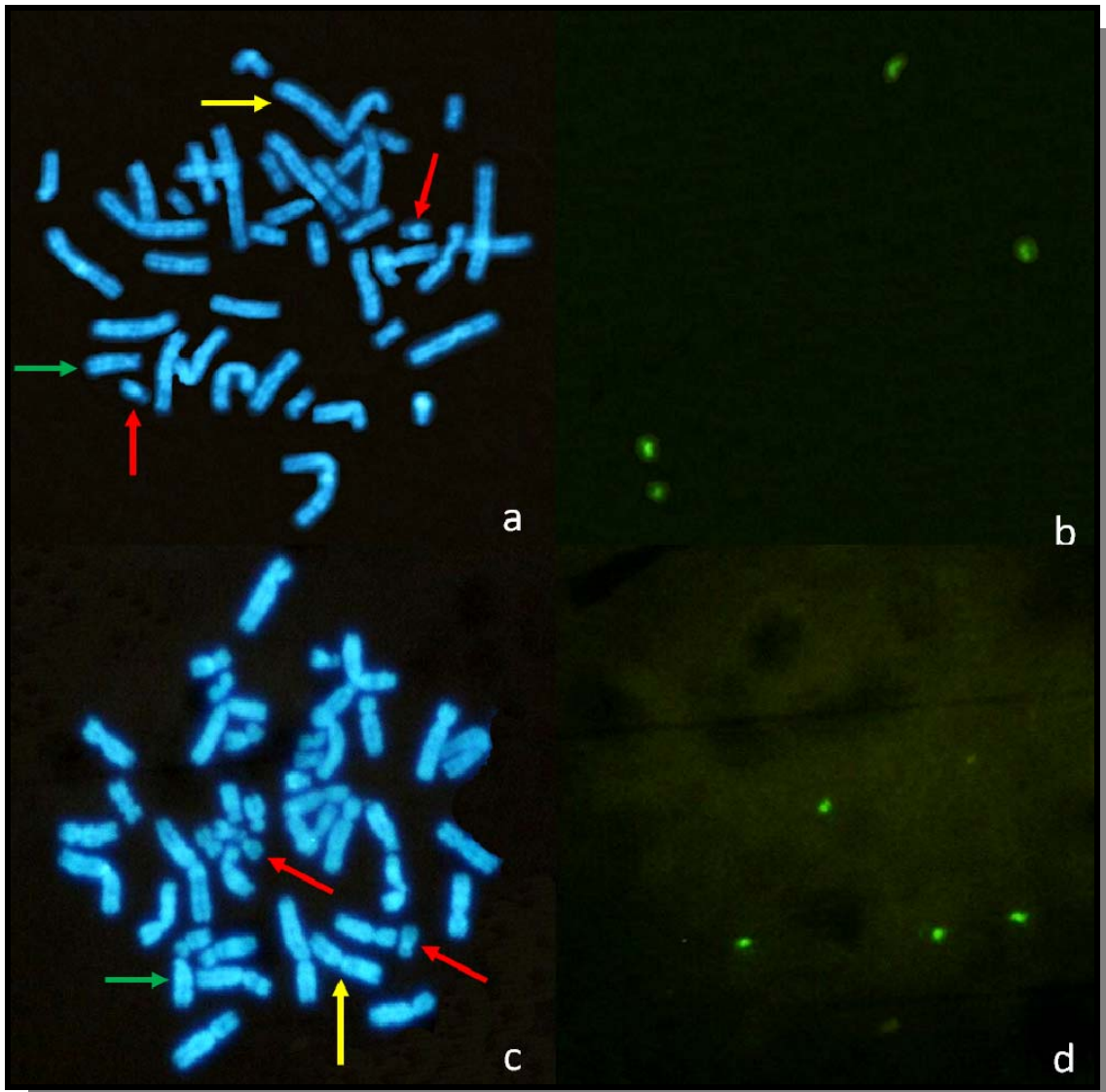


Figura 31 – a) Metáfase em DAPI mostrando os cromossomos 21 (setas vermelhas), 13 (seta verde) e a translocação 13;14 (seta amarela). b) Metáfase hibridada com sonda α -satélite 13;21 (CYTOCELL[®]). c) Metáfase em DAPI mostrando os cromossomos 22 (setas vermelhas), 14 (seta verde) e a translocação 13;14 (seta amarela). d) Metáfase hibridada com sonda α -satélite 14;22 (CYTOCELL[®]).

Caso 12

M. L. A. (R.G.:40.135/SAG:7391-Fig.32), paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 4 meses por apresentar anoftalmia congênita bilateral.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto normal, à termo, sem intercorrência neonatal. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações. Nasceu pesando 2.905g (P-10) e medindo 45cm (P<3).

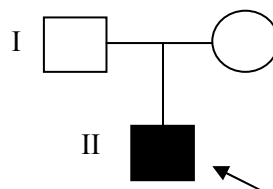
A avaliação genético-clínica do paciente revelou frontal proeminente, hemangioma em região occipital, microftalmia bilateral, fissura de lábio pré-forame incisivo incompleta à D, boca grande e ADNPM. O exame citogenético apresentou cariótipo masculino e um polimorfismo envolvendo a região centromérica do cromossomo 9 (Fig.33).

Diagnóstico: Microftalmia bilateral, fissura de lábio à D e ADNPM.

Conclusão: Foi detectado o polimorfismo cromossômico 46,XY,inv(9)(p11;q13), este polimorfismo é considerado variante normal da população sem implicações clínicas.



Figura 32 - a) Caso 12 com 4 meses de idade. b) Caso12 com 6 anos.



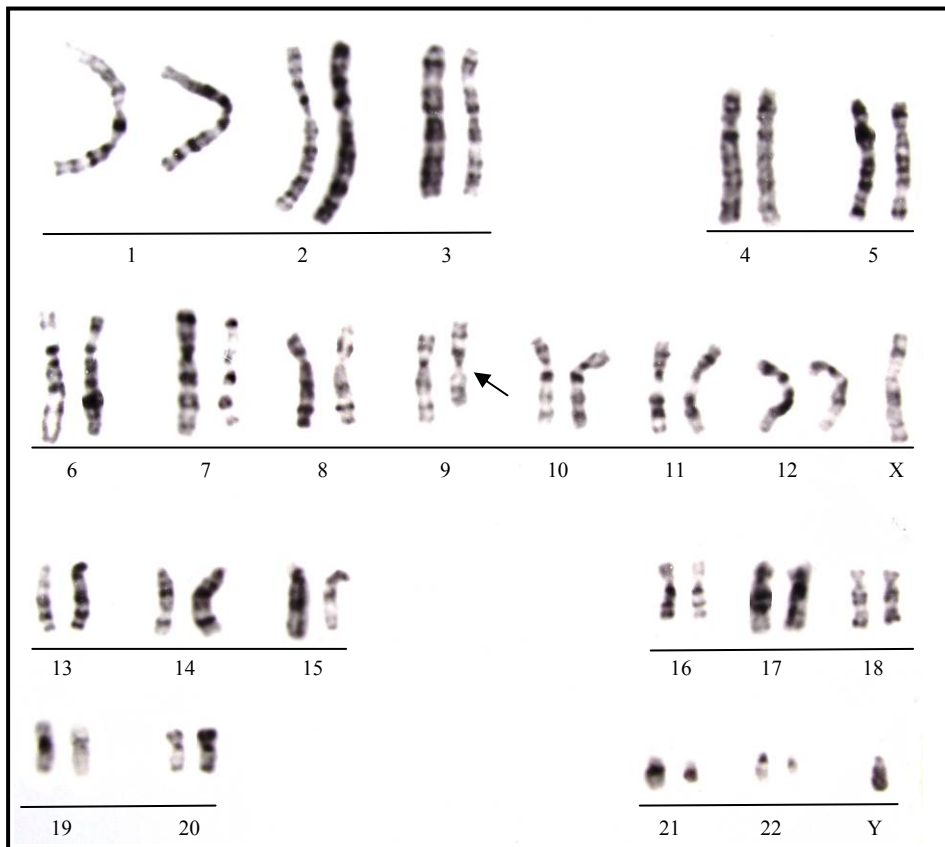


Figura 33 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 13

M.L.S.T. (R.G.:25.222/SAG:7406-Fig.34), paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 2 meses por apresentar microftalmia congênita bilateral e fissura de lábio e palato.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano, à termo e sem intercorrências. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica da paciente revelou microftalmia congênita bilateral, fissura de lábio e palato, pré-forame incisivo incompleta bilateral, hipoacusia e ADNPM. Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.35).

Diagnóstico: Microftalmia bilateral, hipoacusia bilateral, fissura de lábio e palato e ADNPM.

Conclusão: Cariótipo 46,XX



Figura 34 - a) Caso 13 com 2 meses de idade b) Caso 13 com 15 anos c) Exame clínico revelando ausência de globo ocular pós-cirurgia.

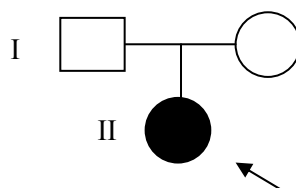




Figura 35 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 14

M.J.C.M.A. (R.G.9.897/SAG:7422-Fig.36) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru por apresentar anoftalmia/microftalmia e dismorfismos crânio-faciais.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano, pré-termo (8 meses), gestação gemelar dizigóticos (co-irmão gêmeo normal) sem intercorrências neonatais. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica do paciente revelou macrocrania (P-52 cm), frontal proeminente, área de projeção de cabelo na porção média de fronte, frontal com depressão mediana, nariz com sulco no dorso, fissura de lábio e palato unilateral pré-forame incisivo incompleta, anoftalmia à E, microftalmia à D (10% da visão). Tomografia computadorizada revelou microftalmia à D e anoftalmia à E (Fig.37). Seu exame citogenético apresentou cariótipo masculino normal (Fig.38).

Diagnóstico: Microftalmia à D e anoftalmia à E e dismorfismos craniofaciais.

Conclusão: Cariótipo 46,XY

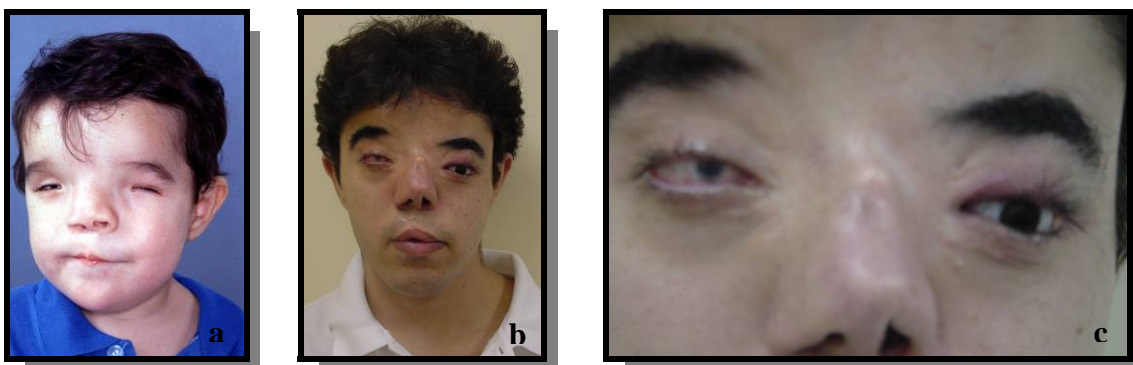
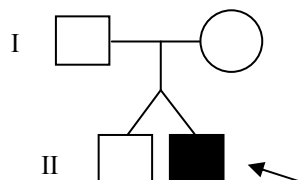


Figura 36 - a) Caso 14 com 1 ano b) Caso 14 com 23 anos de idade c) Exame clínico mostrando microftalmia à direita e prótese ocular em olho esquerdo.



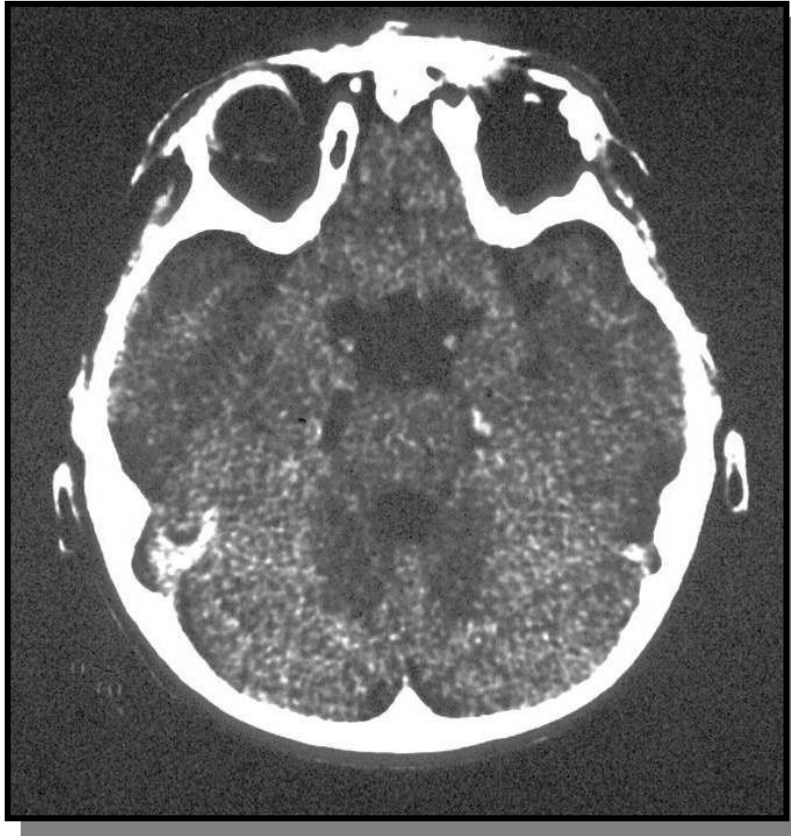


Figura 37 - TC de órbita mostrando microftalmia à direita e anoftalmia à esquerda.

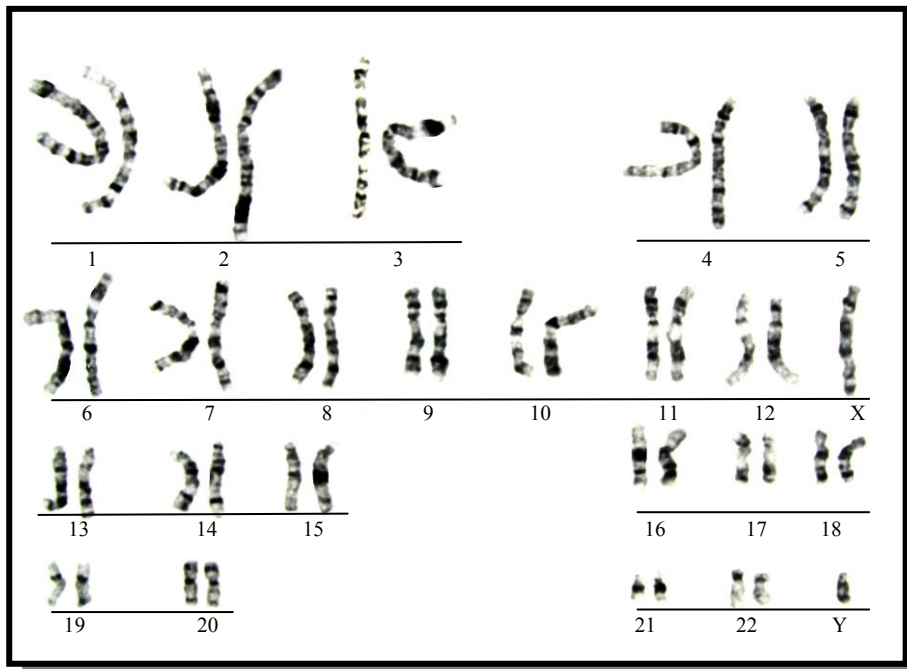


Figura 38 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.

Caso 15

W.O.R. (R.G.:17.756/SAG:7378-Fig.39) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 7 meses por apresentar microftalmia e dismorfismos.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrência neonatal. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica do paciente revelou microftalmia unilateral à E, braquicefalia, palato alto, micrognatia, hipertelorismo, fissura atípica de face envolvendo narina E (Tessier 2), ADNPM. Tomografia computadorizada mostrou globo ocular esquerdo com dimensões reduzidas, embora a musculatura extrínseca estava preservada (Fig.40). Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig.41)

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à E e fissura atípica de face à E (Tessier 2).

Conclusão: Cariótipo 46,XY

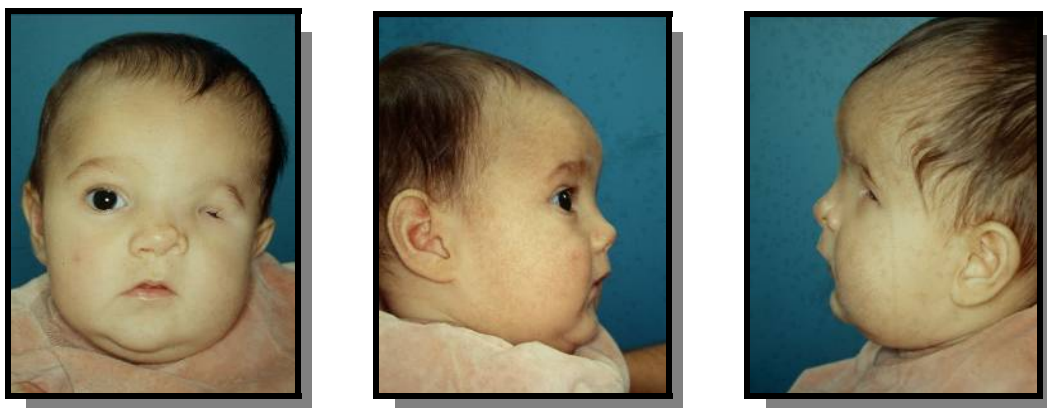
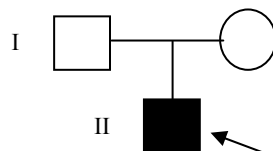


Figura 39 - a) Caso 15 com 6 meses.



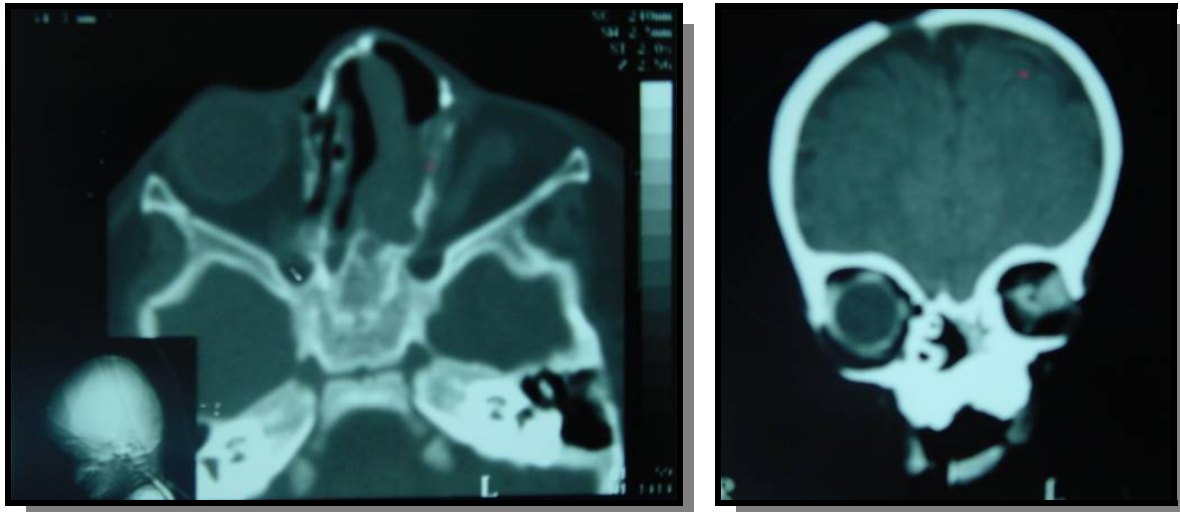


Figura 40 - TC de órbita mostrando globo ocular esquerdo com dimensões reduzidas.

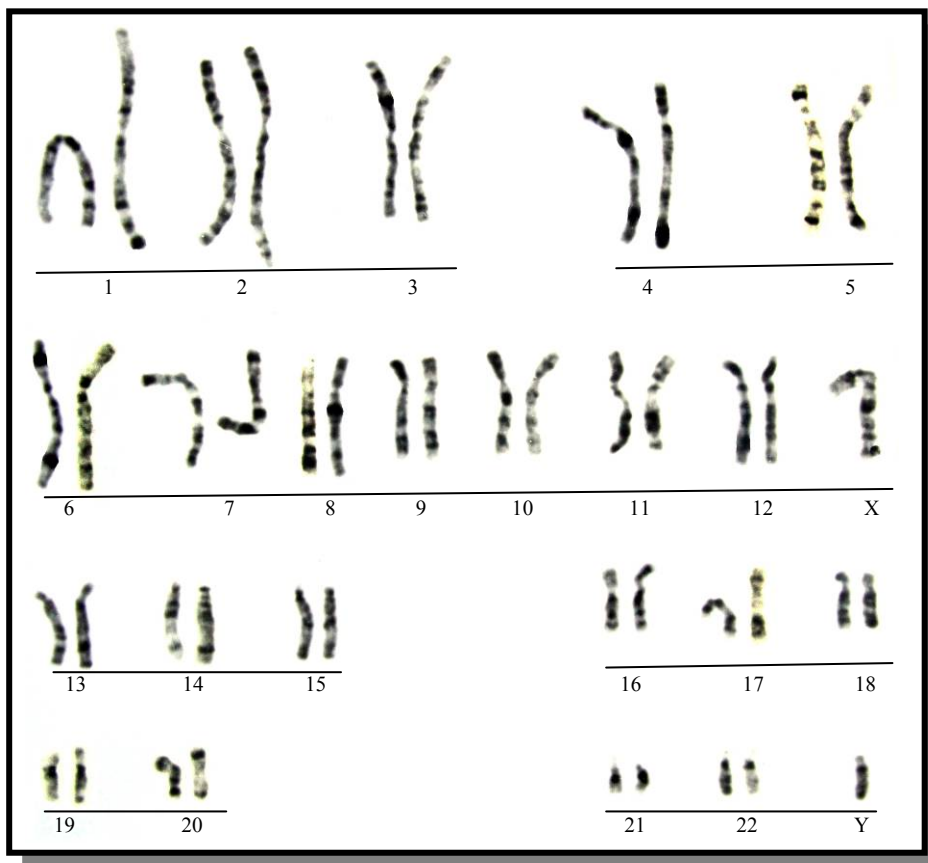


Figura 41 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.

Caso 16

L.R.C.S.M. (R.G.:30.811/SAG:7398-Fig.42) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/ Bauru com 5 anos de idade por apresentar microftalmia e fissura atípica de face.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano à termo, durante o 4º mês de gestação a genitora teve hemorragia, controlada com medicação. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

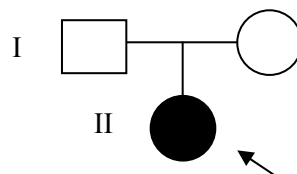
A avaliação genético-clínica da paciente revelou microftalmia unilateral à E, coloboma de pálpebra inferior à D, fissura atípica de lábio à E (Tessier 2) e fissura atípica à D (Tessier 6). Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.43).

Conclusão: Microftalmia unilateral à E e fissuras atípicas de face (Tessier 2 e 6).

Diagnóstico: Cariótipo 46,XX



Figura 42 - a) Caso 16 com 7 meses. b) Caso 16 com 10 anos c) Exame clínico mostrando ausência do globo ocular esquerdo, pós-cirurgia.



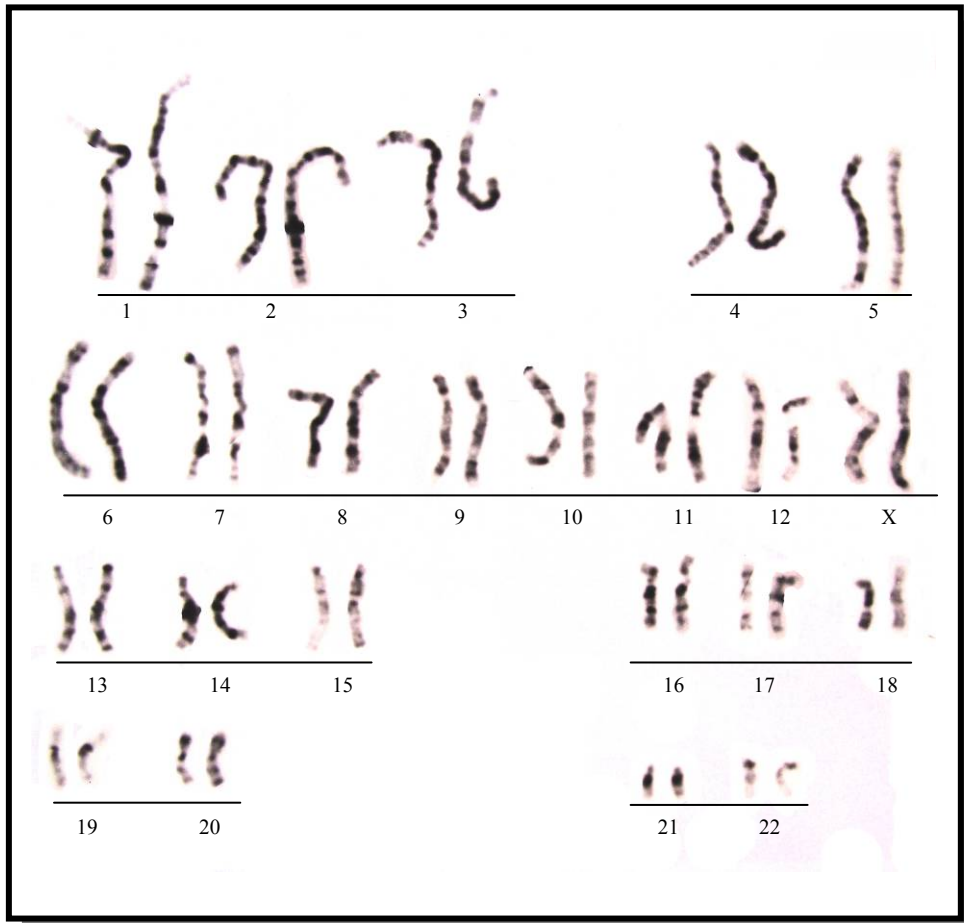


Figura 43 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.

Caso 17

C.A.N. (R.G.:39.102/SAG:7392-Fig.44) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 8 meses por apresentar microftalmia e fissura atípica de face.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e durante o primeiro mês teve hemorragia, evoluindo para parto normal, à termo, sem intercorrência neonatal. Seu histórico familiar não revelou malformações ou recorrências. Nasceu pesando 2.800g (P-10) e medindo 47cm (P<3).

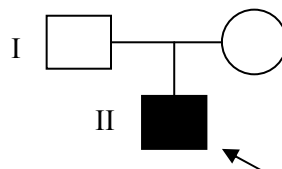
A avaliação genético-clínica do paciente revelou microftalmia unilateral à E, fissura de lábio e palato pré-forame incisivo incompleta unilateral à direita, fissura atípica oro-ocular à E (Tessier 4), frontal proeminente, assimetria craniana. Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig. 45).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à E, fissura atípica de face (Tessier 4).

Conclusão: Cariótipo 46,XY



Figura 44 - a) Caso 17 com 2 anos.



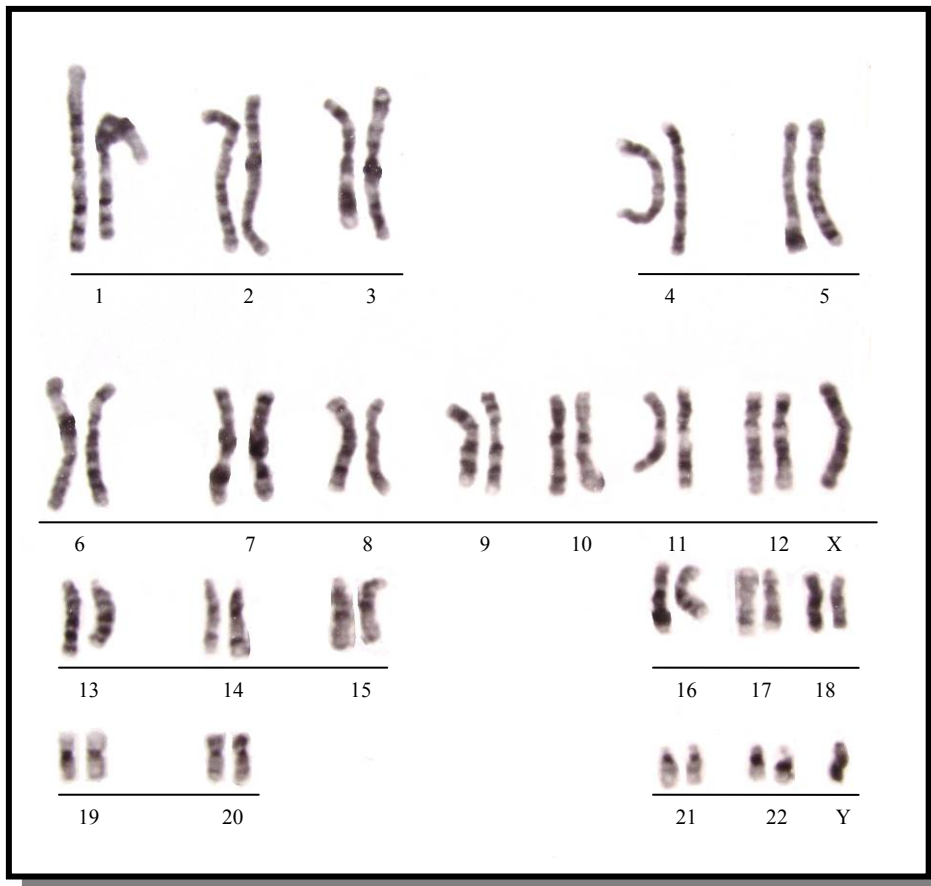


Figura 45 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 18

G.M.D. (R.G.:34.766/SAG:7387-Fig.46) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 2 anos e 5 meses por apresentar anoftalmia e dismorfismos crânio-faciais.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano, à termo e permaneceu internada por 7 dias. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações. Nasceu pesando 2.955g (P-10) e medindo 49cm (P-50).

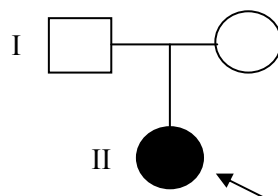
A avaliação genético-clínica da paciente revelou palato alto e estreito, hidrocefalia, anoftalmia unilateral à D, nistagmo à E, fissura atípica da face à D (Tessier 2/12), pés planos e ADNPM. Tomografia computadorizada revelou órbita à D com dimensões reduzidas e globo ocular à D ausente (Fig.47). Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.48).

Diagnóstico: Anoftalmia unilateral à D, hidrocefalia e fissura atípica da face (Tessier 2/12).

Conclusão: Cariótipo 46,XX



Figura 46 - a) Caso 18 com 5 anos.



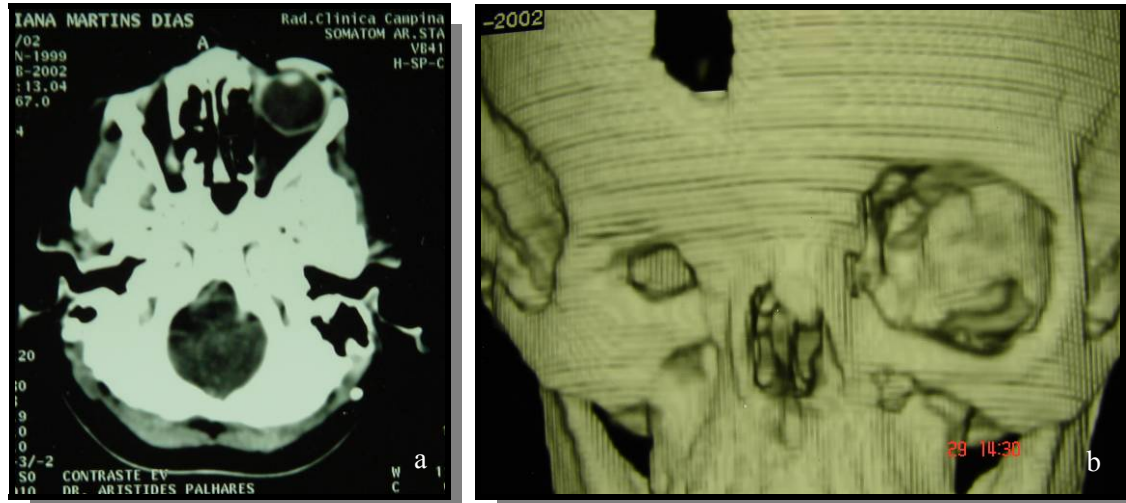


Figura 47 - a) TC de órbita mostrando globo ocular direito ausente. b) TC em 3D dos ossos da face mostrando órbita direita com tamanho reduzido devido à ausência do globo ocular.

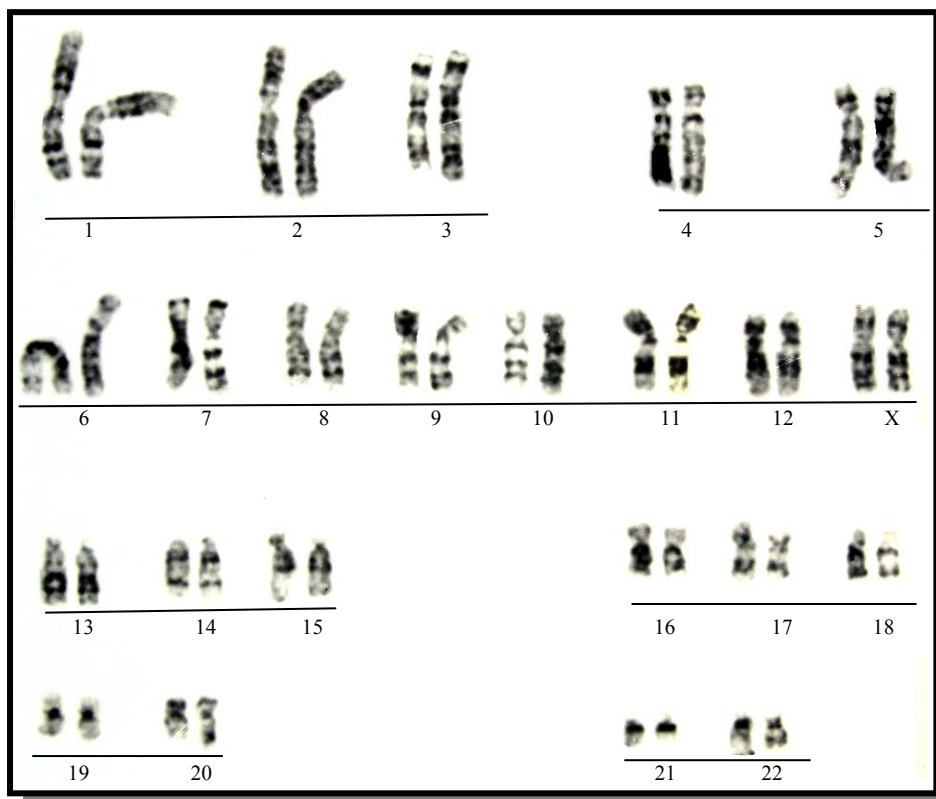


Figura 48 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 19

K.J.F.S.M. (R.G.:25.312/SAG:7389-Fig.49) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 2 anos e 3 meses por apresentar microftalmia e fissura atípica.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano, à termo e sem intercorrências. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

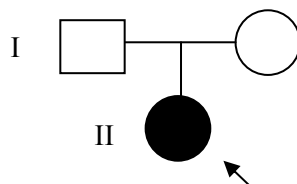
A avaliação genético-clínica da paciente revelou, fissura facial oro-naso-ocular à E (Tessier 3), fissura oro-ocular à D (Tessier 4), frontal proeminente, microftalmia unilateral à D, miopia à E, obstrução do canal lacrimal à E. Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.50).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à D e fissura atípica (Tessier 3 e

4). **Conclusão:** Cariótipo 46,XX



Figura 49 - a) Caso 19 com 4 anos de idade b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à direita pós-cirurgia.



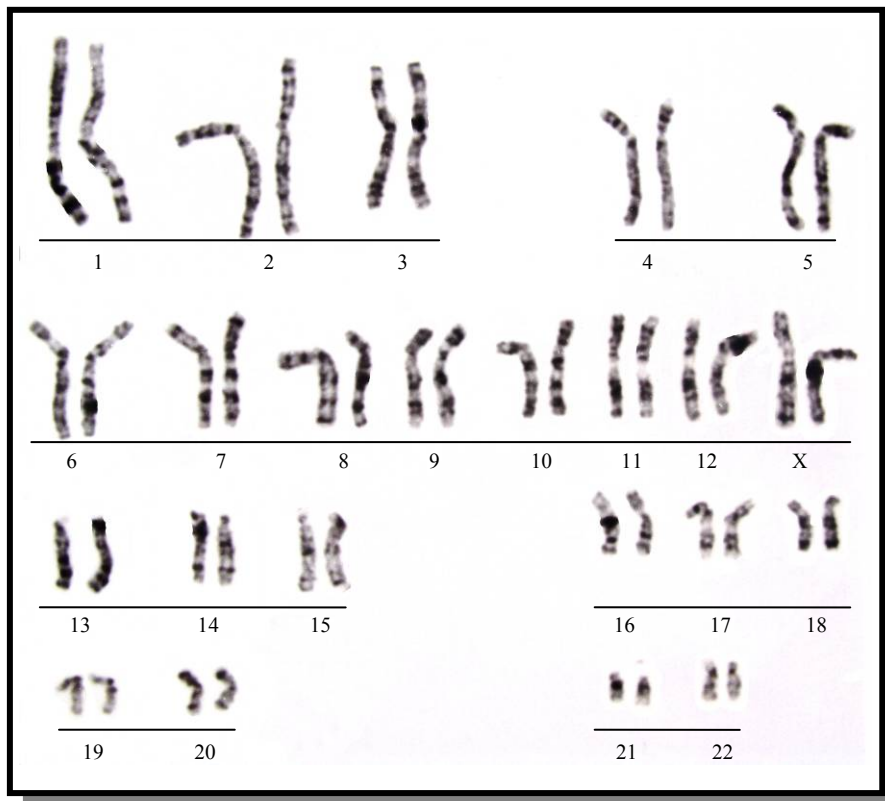


Figura 50 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 20

S.M.T.L. (R.G:45.089/SAG:7435-Fig.51), paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru por apresentar anoftalmia bilateral congênita.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrências neonatais. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações. Nasceu pesando 3.370g (P-50) e medindo 49cm (P-50).

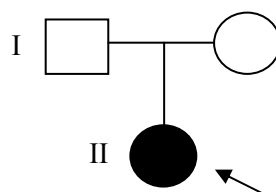
A avaliação genético-clínica da paciente revelou assimetria craniana, anoftalmia bilateral e ADNPM. A tomografia computadorizada revelou ausência bilateral do globo ocular e órbitas com dimensões reduzidas (Fig.52). O exame citogenético apresentou cariótipo feminino normal (Fig.53).

Diagnóstico: Anoftalmia bilateral e ADNPM

Conclusão: Cariótipo 46,XX



Figura 51 - Caso 20 com 1 ano e 2 meses



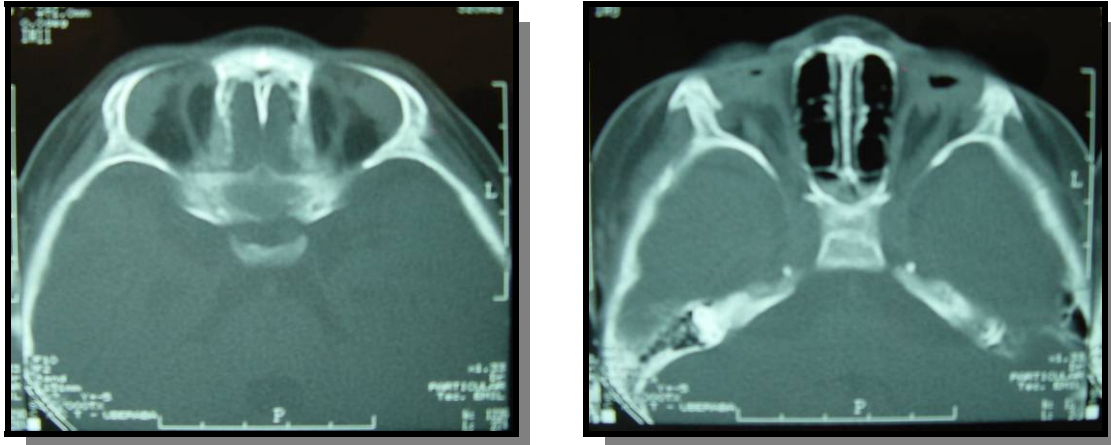


Figura 52 - TC de órbita, revelando ausência de globo ocular bilateral

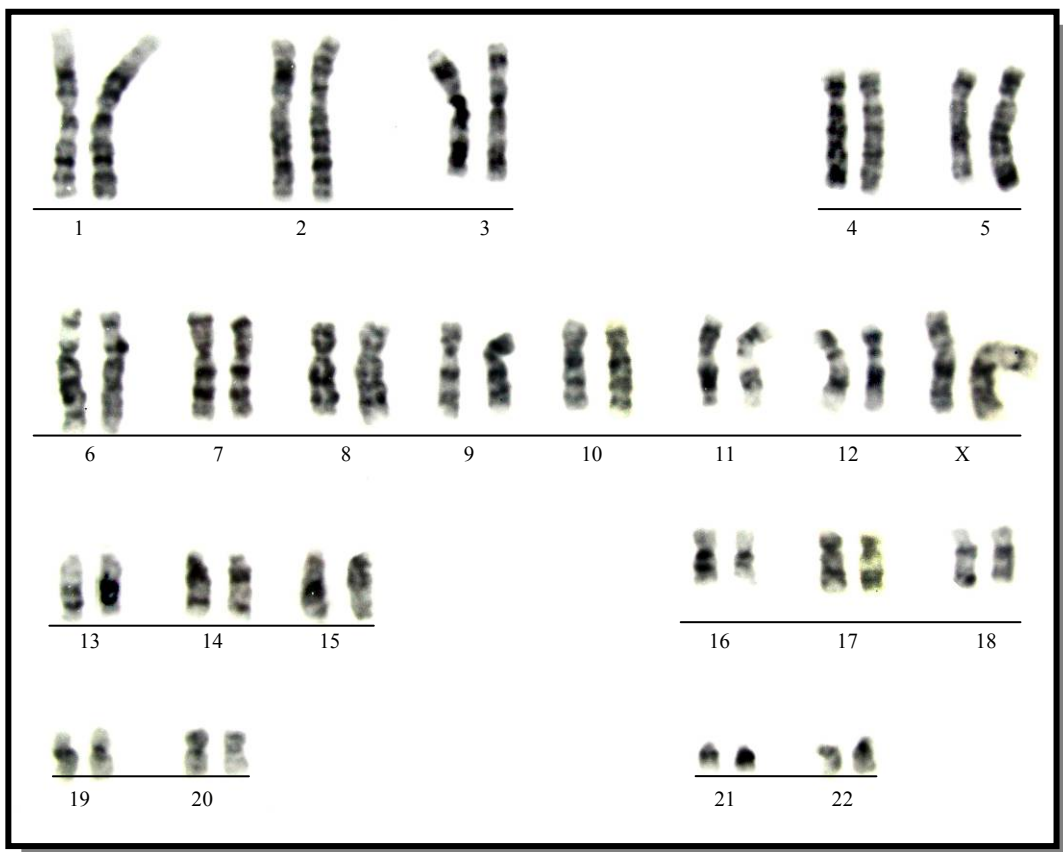


Figura 53 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

4.1.3. Grupo III: Microftalmia e/ou anoftalmia síndrômica.

Foram avaliados 16 pacientes portadores de MAs associadas a outras malformações. A proporção sexual foi de 7 pacientes do sexo masculino para 9 do sexo feminino. Dos 16 pacientes avaliados 9 eram portadores do espectro Óculo-Arículo-Vertebral (Casos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 e 29). Com relação ao lado afetado, 3 pacientes eram acometidos por microftalmia unilateral à E (Casos 22, 23 e 24), 2 apresentavam anoftalmia unilateral à E (Casos 21 e 25), 3 eram portadores de microftalmia unilateral à D (Casos 27, 28 e 29) e 1 paciente apresentava anoftalmia unilateral à D (Caso 26).

A síndrome Óculo-Cérebro-Cutânea (SOCC) ou síndrome de Delleman foi encontrada em 1 paciente (Caso 30), portador de anoftalmia bilateral.

Outra condição presente em nosso estudo foi a síndrome Cérebro-Óculo-Nasal (SCON), presente em 2 paciente, um era portador de microftalmia unilateral à direita (Caso 31) e o outro era acometido por anoftalmia bilateral (Caso 32).

Também foram observados em nosso grupo amostral, 4 pacientes portadores de MAs associada às malformações de membros superiores e/ou inferiores (Casos 33, 34, 35 e 36).

Os casos 33 e 34 apresentavam MAs associadas ao complexo de ADAM (*Amniotic Deformity, Adhesions, Mutilations*). Esses pacientes apresentavam microftalmia unilateral à E (Caso 33) e microftalmia bilateral (Caso 34).

O caso 35 era acometido por microftalmia unilateral à D associada Displasia Fronto-Nasal e possuía malformações de membros como clinodactilia e sindactilia.

O caso 36 apresentava microftalmia à D e anoftalmia à E e malformações em membros superiores e inferiores, porém, não sendo possível enquadrá-lo em uma síndrome específica.

O exame de Tomografia Computadorizada foi utilizado para o diagnóstico das MAs nos casos 21, 22, 25, 26, 30, 31, 32 e 36, para os demais casos o critério utilizado foi o exame clínico.

Os cariótipos dos 16 pacientes deste grupo foram normais.

As principais características clínicas referente às síndromes dos propósitos estão resumidos na tabela 4.

Tabela 4 - Principais características clínicas dos 16 pacientes portadores de microftalmia/anoftalmia síndrômica (Grupo III) da presente casuística.

	Casos								
<i>Sinais Clínicos</i>	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Sexo	F	F	F	F	M	F	F	M	M
Olhos									
Microftalmia à E	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Microftalmia à D	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Anoftalmia à E	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Anoftalmia à D	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Coloboma de íris à E	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Coloboma de íris à D	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma de pálpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Nariz									
Base nasal baixa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Orais									
Fissura de lábio e/ou palato	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Fissuras atípicas	-	-	-	-	T2/T7	-	T6	-	-
Craniofaciais									
Frontal proeminente	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Macrocefalia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Braquicefalia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trigonocefalia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Assimetria craniana	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Assimetria facial	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Micrognatia	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Microtia	+	+	-	-	+	-	-	-	-
Apêndices auriculares	+	+	-	+	-	+	+	-	-
Hipoplasia mandibular	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Dígitos									
Sindactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polidactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pé torto congênito	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Outros									
ADNPM	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Complexo ADAM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cardiopatia	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Cariótipo	46,XX	46,XX	46,XX	46,XX	46,XY	46,XX	46,XX	46,XY	46,XY

(+) presentes (-) ausente (M) masculino (F) feminino (T2) Fissura Tessier nº 2 (T3) fissura Tessier nº 3 (T6) fissura Tessier nº6 (T7) fissura Tessier nº 7

Tabela 4(cont.): Principais características clínicas de 16 pacientes portadores de microftalmia e/ou anoftalmia sindrômica, (Grupo III) da presente casuística.

Casos							
<i>Sinais Clínicos</i>	30	31	32	33	34	35	36
Sexo	M	M	M	F	F	M	F
Olhos							
Microftalmia à E	-	-	-	+	+	-	-
Microftalmia à D	-	+	-	-	+	+	+
Anoftalmia à E	+	-	+	-	-	-	+
Anoftalmia à D	+	-	+	-	-	-	-
Coloboma de íris à E	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma de íris à D	-	-	-	+	-	-	-
Coloboma de pálpebras	-	-	-	-	-	-	+
Hipertelorismo	-	+	-	-	-	+	-
Nariz							
Base nasal baixa	-	-	-	-	+	-	-
Orais							
Fissura de lábio e/ou palato	+	-	+	+	-	+	+
Fissuras atípicas	-	T3	-	-	-	-	-
Craniofaciais							
Frontal proeminente	-	-	+	-	+	-	-
Macrocefalia	-	+	+	-	-	-	-
Braquicefalia	-	-	+	-	-	-	-
Trigonocefalia	-	-	-	-	-	+	-
Assimetria craniana	-	-	-	-	-	-	-
Assimetria facial	+	-	-	-	+	-	-
Micrognatia	+	-	-	-	+	-	-
Microtia	-	-	-	-	-	-	-
Apêndices auriculares	+	+	-	-	-	-	-
Hipoplasia mandibular	-	+	-	-	-	-	-
Dígitos							
Sindactilia	-	-	-	-	+	+	-
Clinodactilia	-	-	-	-	-	+	-
Polidactilia	-	-	+	-	-	-	-
Pé torto congênito	-	-	-	-	-	-	+
Outros							
ADNPM	-	-	+	-	+	-	+
Complexo ADAM	-	-	-	+	+	-	-
Cardiopatia	-	-	-	-	-	-	-
Cariótipo	46,XY	46,XY	46,XY	46,XX	46,XX	46,XY	46,XX

(+) presentes (-) ausente (T2) (M) masculino (F) feminino Fissura Tessier nº 2 (T3) fissura Tessier nº 3 (T6) fissura Tessier nº6 (T7) fissura Tessier nº 7

Caso 21

I.C.C. (R.G.:47.551/SAG:7425-Fig.54) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 5 mês por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

A paciente é filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrências neonatais. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações. Nasceu pesando 2.785g (P-10), medindo 44cm (P<3), PC 34,5cm (P-22).

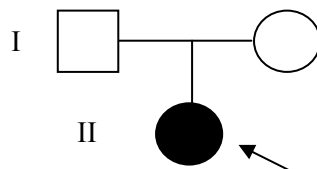
A avaliação genético-clínica da paciente revelou assimetria facial, microtia tipo I à E, apêndices auriculares bilateralmente, anoftalmia unilateral à E, hipoplasia de ramo mandibular à E, cardiopatia, fusão de vértebras torácicas e hemivértebras torácicas. Tomografia computadorizada revelou globo ocular esquerdo ausente (Fig.55). O exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.56).

Diagnóstico: Anoftalmia unilateral à E associada ao Espectro Óculo-Áuriculo-Vertebral.

Conclusão: Cariótipo 46,XX



Figura 54 - a) Caso 21 com 5 meses. b) Exame clínico mostrando anoftalmia à esquerda



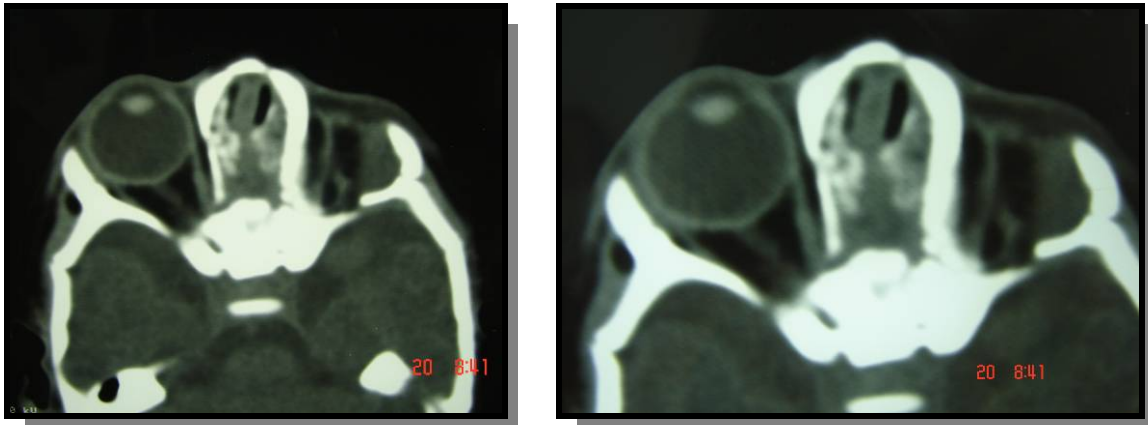


Figura 55 - TC de órbita, revelando ausência de globo ocular à esquerda.

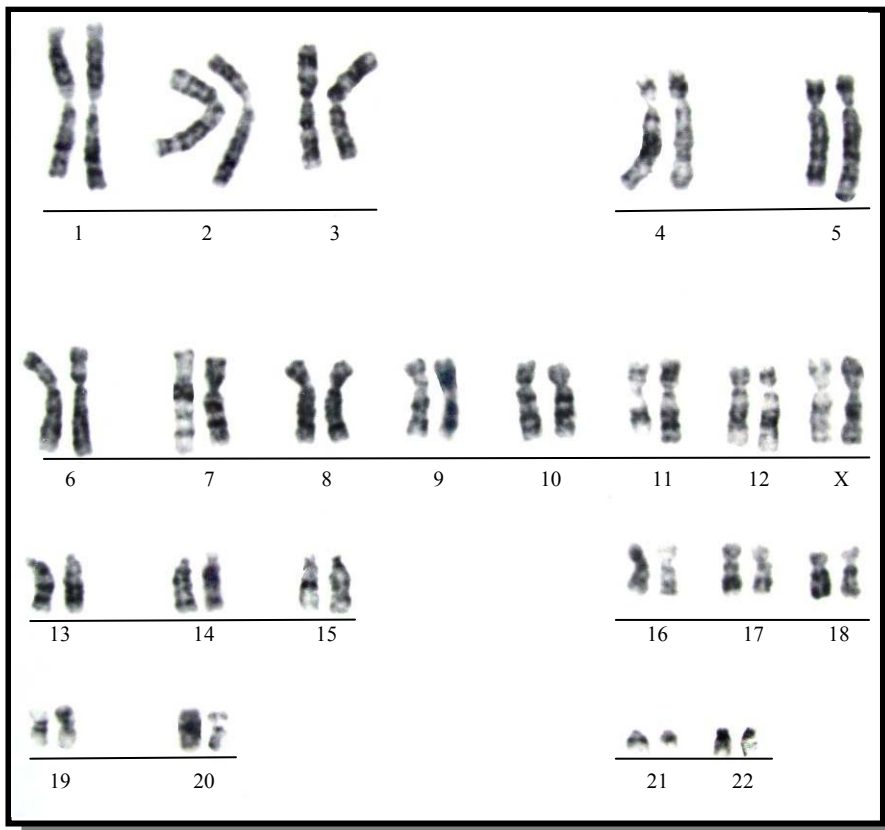


Figura 56 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 22

A.C.M.S. (R.G.:49395/SAG:7455-Fig.57) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 1 mês por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

A paciente é filha de casal não consanguíneo, a gestação foi gemelar, porém um embrião foi abortado espontaneamente, teve acompanhamento pré-natal, genitora refere que teve muita fraqueza no 1º trimestre e desde o início da gravidez teve perda de líquido, evoluiu para parto cesariano, à termo e permaneceu internada por 7 dias. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações. Nasceu pesando 2.700g (P-10), medindo 46cm (P-3), PC 34,5cm (P-50).

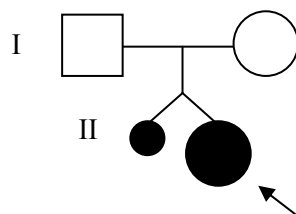
A avaliação genético-clínica da paciente revelou assimetria crânio-facial, microftalmia unilateral à E, microtia tipo III à E, apêndices pré-auriculares bilateralmente, desconforto respiratório e disfagia. Tomografia computadorizada revelou órbita esquerda com dimensões reduzidas (Fig.58). O exame citogenético mostrou cariótipo feminino normal (Fig.59).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral E associada ao Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral.

Conclusão: Cariótipo 46,XX.



Figura 57 - a) Caso 22 com 6 meses. b) Exame clínico mostrando microftalmia à esquerda.



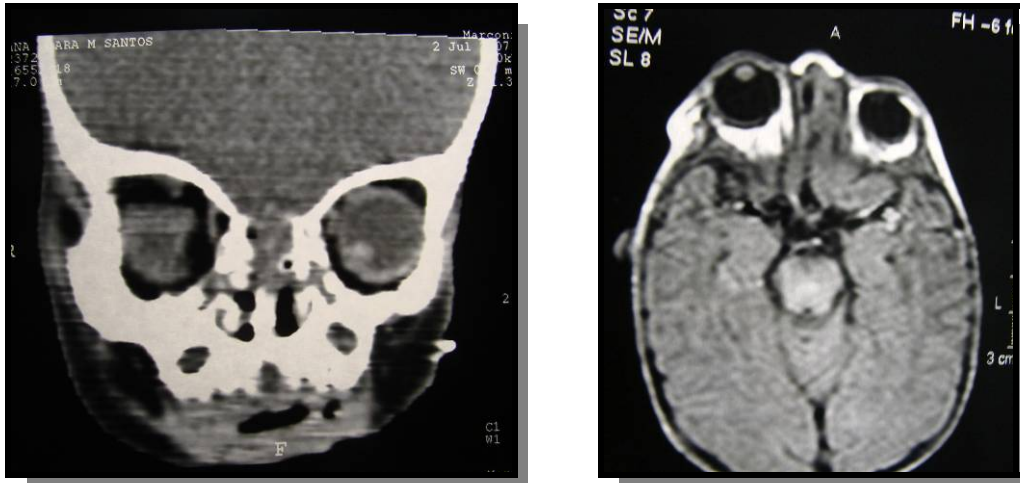


Figura 58 - TC de órbita, revelando globo ocular direito com dimensões reduzida

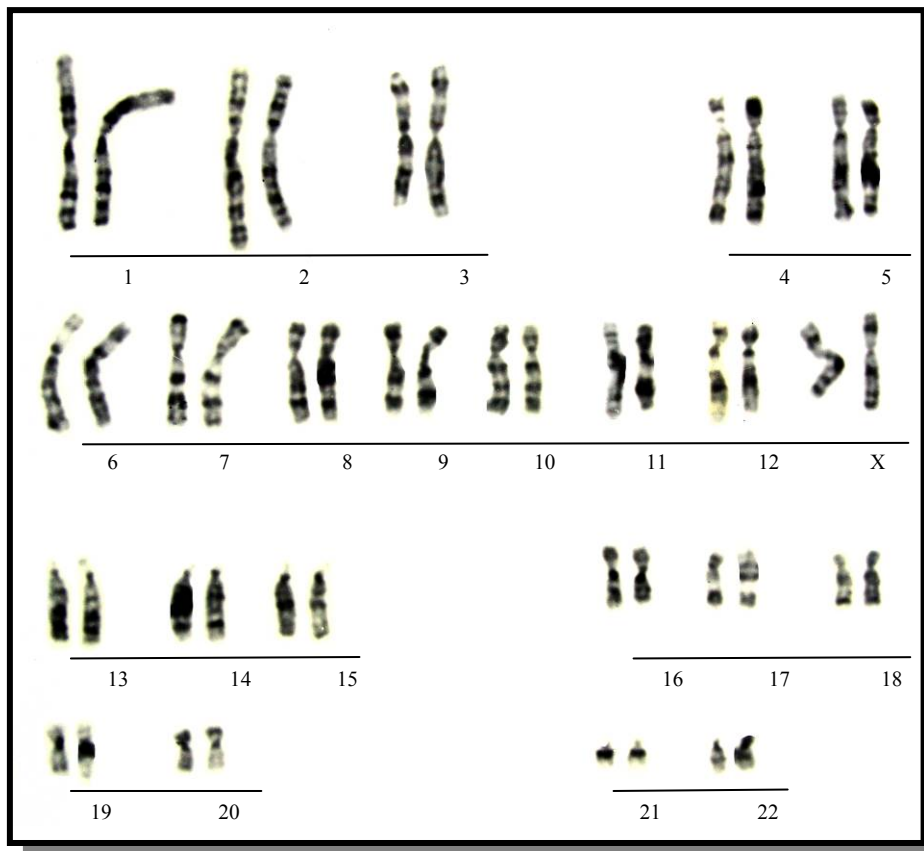


Figura 59 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 23

D.B. (R.G.:19.460/SAG:7413-Fig.60) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru por apresentar dismorfogias crânio-faciais.

A paciente é filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica da paciente revelou fissura de palato pré-forame incisivo incompleta, assimetria facial, hipoplasia mandibular, resquício de pavilhão auricular à E, atresia de conduto auditivo externo à E, microftalmia unilateral à E, micrognatia e desvio de rima bucal para à D. Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.61).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à E associada ao Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral.

Conclusão: Cariótipo 46,XX.

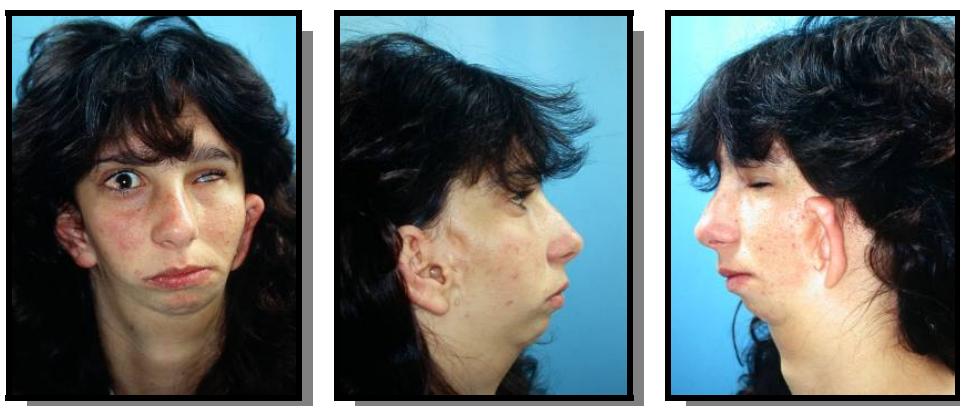
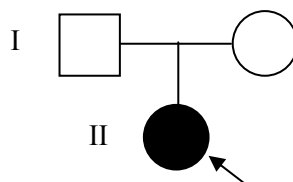


Figura 60 - a) Caso 23 com 16 anos..



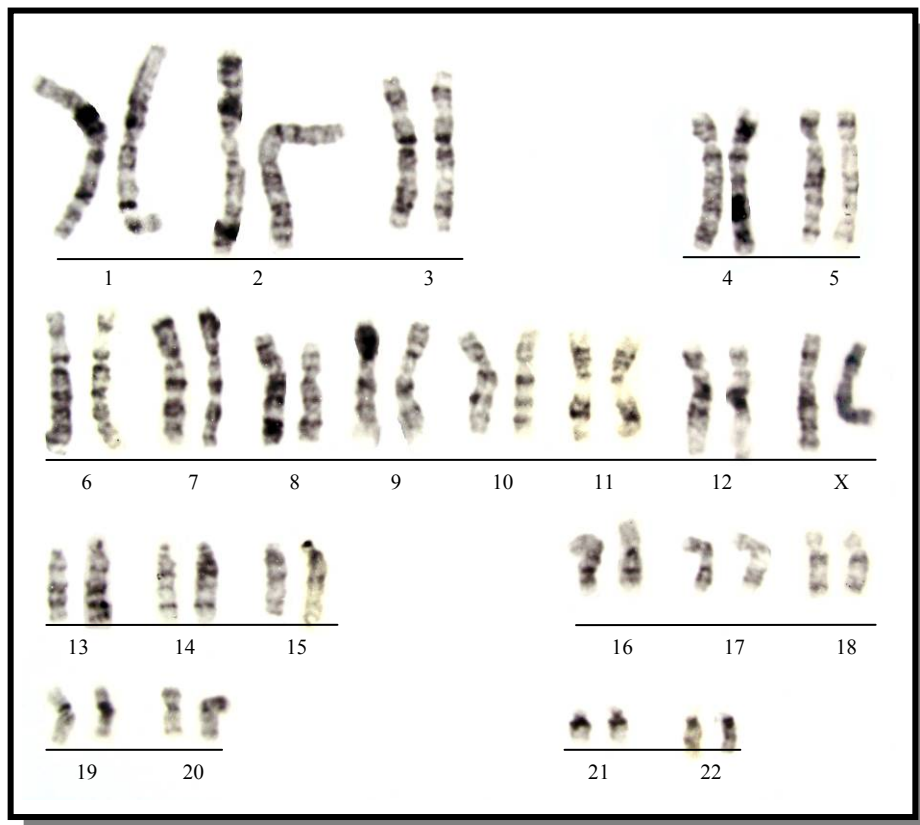


Figura 61 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 24

L.C.S. (R.G.: 29.434/SAG:7449-Fig.62) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 3 meses por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

A paciente é filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, genitora refere hemorragia no 2º mês de gravidez e um aborto espontâneo prévio, evoluiu para parto cesariano, à termo. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica da paciente revelou hemimicrosomia facial à E, atresia de pavilhão auditivo à E, apêndices auriculares bilateralmente, microftalmia unilateral à E, hipoplasia malar e mandibular à E. Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.63).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à E associada ao Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral.

Conclusão: Cariótipo 46,XX.

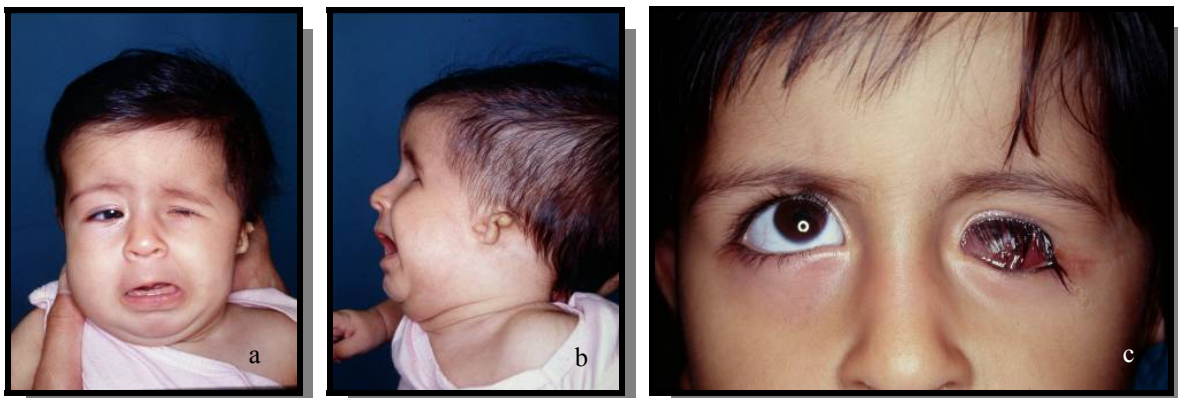
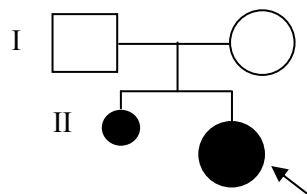


Figura 62 - a) Caso 24 com 8 meses. b) Caso 24 com 9 anos, exame clínico revelando microftalmia à esquerda.



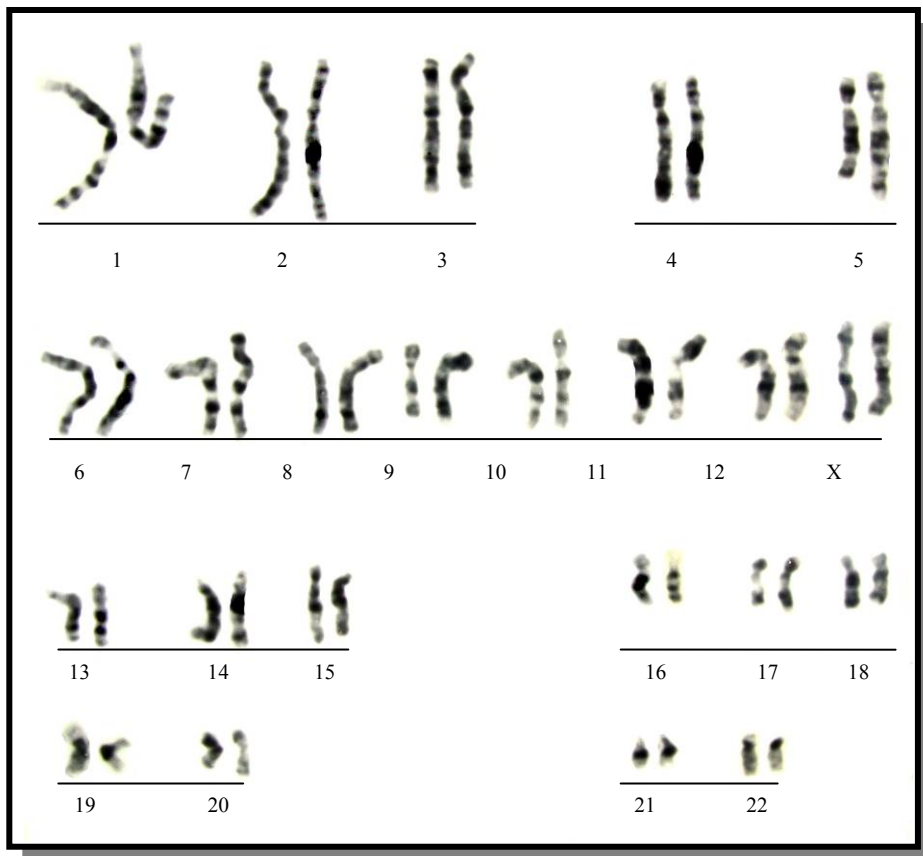


Figura 63 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 25

E.A.C.S. (R.G.:34.323/SAG:7456-Fig.64) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 1 ano e 10 meses por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

O paciente é filho de casal não consanguíneo, a gestação, teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano, à termo. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

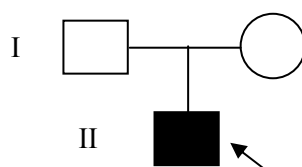
A avaliação genético-clínica do paciente revelou fissura atípica de face (Tessier 2 e 7) à E, assimetria facial, hipertelorismo, anoftalmia unilateral à E, macrostomia, micrognatia, microtia à E, atresia do conduto auditivo à E, anomalia radial E, pescoço curto, distúrbio de deglutição e ADNPM. Tomografia computadorizada revelou ausência de globo ocular esquerdo (Fig.65). Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig. 66).

Diagnóstico: Anoftalmia unilateral à E, fissuras atípicas de face (Tessier 2 e 7), associada ao Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral.

Conclusão: Cariótipo 46,XY.



Figura 64 - a) Caso 25 com 5 meses.



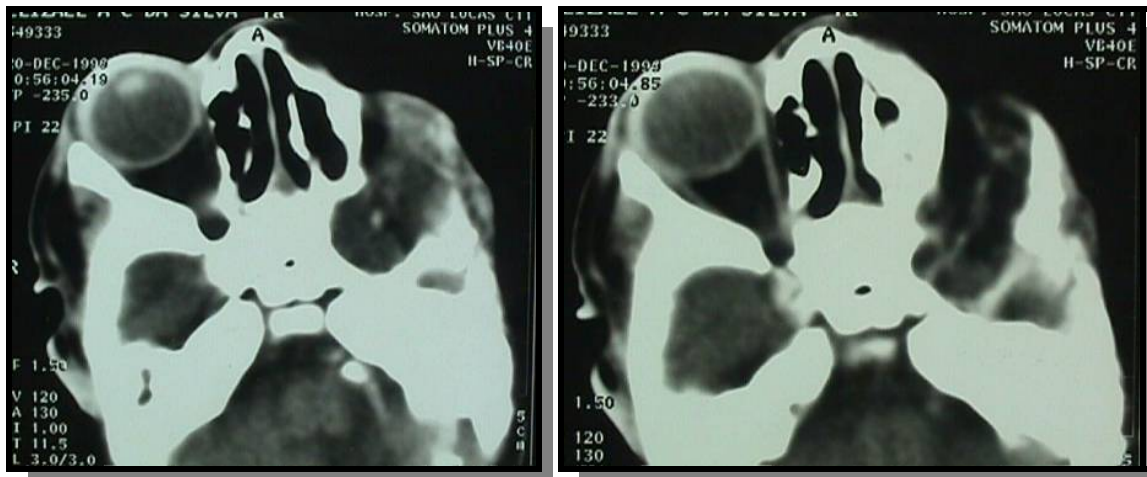


Figura 65 - TC de órbita, revelando ausência de globo ocular esquerdo.

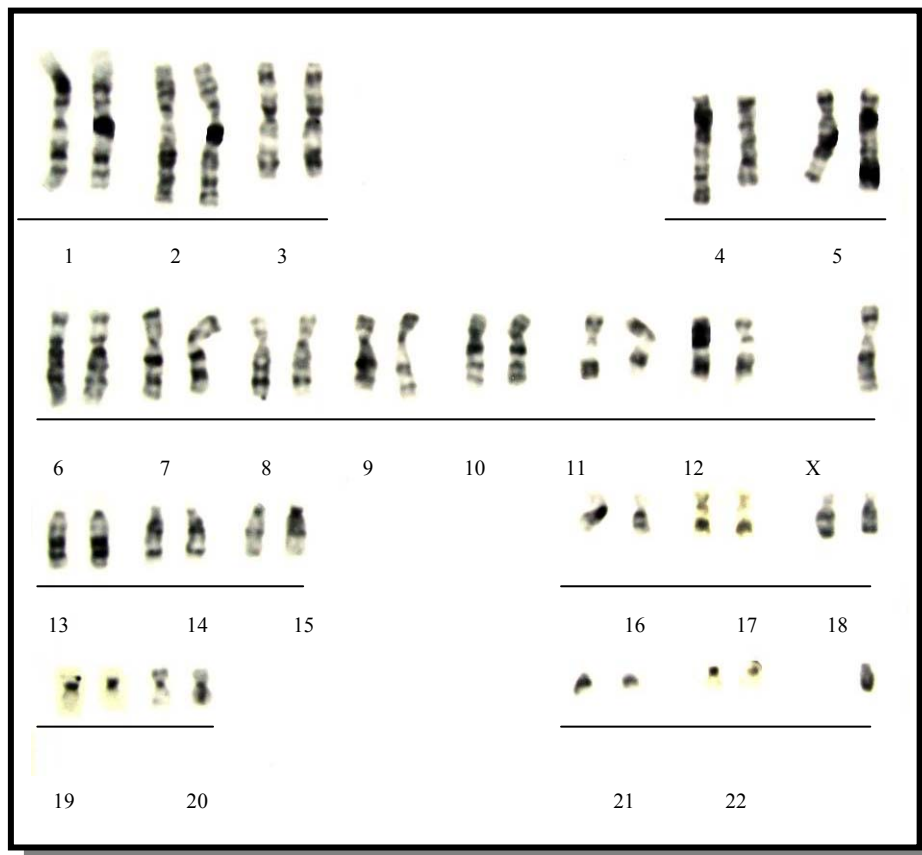


Figura 66 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 26

A.C.B.G. (R.G.:43.978/SAG:7442-Fig.67) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 1 ano e 6 meses por apresentar anoftalmia e dismorfismos crânio-faciais.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano, à termo e sem intercorrências. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações. Nasceu pesando 2.780g (P-10) e medindo 40cm (P<3).

A avaliação genético-clínica da paciente revelou anoftalmia unilateral à D, coloboma de íris unilateral à E, assimetria facial, apêndices auriculares, escoliose e lordose. Tomografia revelou ausência do globo ocular à E (Fig.68). Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.69).

Diagnóstico: Anoftalmia unilateral à D, associada ao Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral.

Conclusão: Cariótipo 46,XX.

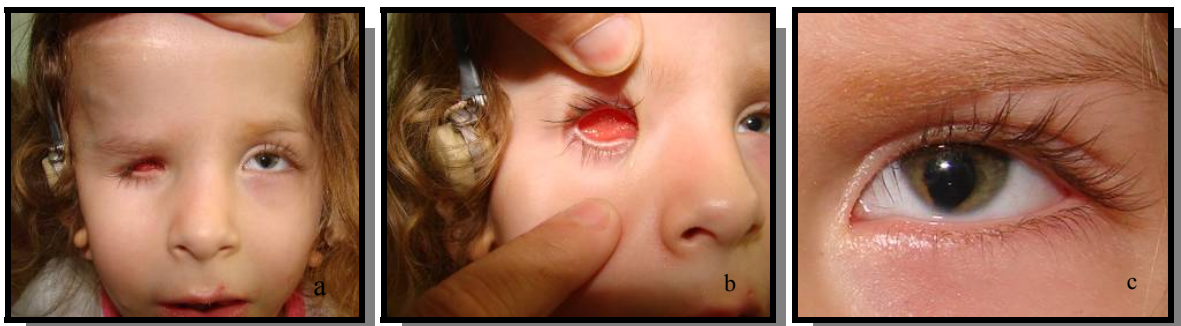
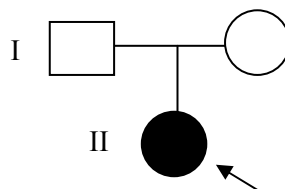


Figura 67 - a) Caso 26 com 3 anos. b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à direita pós-cirurgia e c) coloboma de íris à esquerda respectivamente.



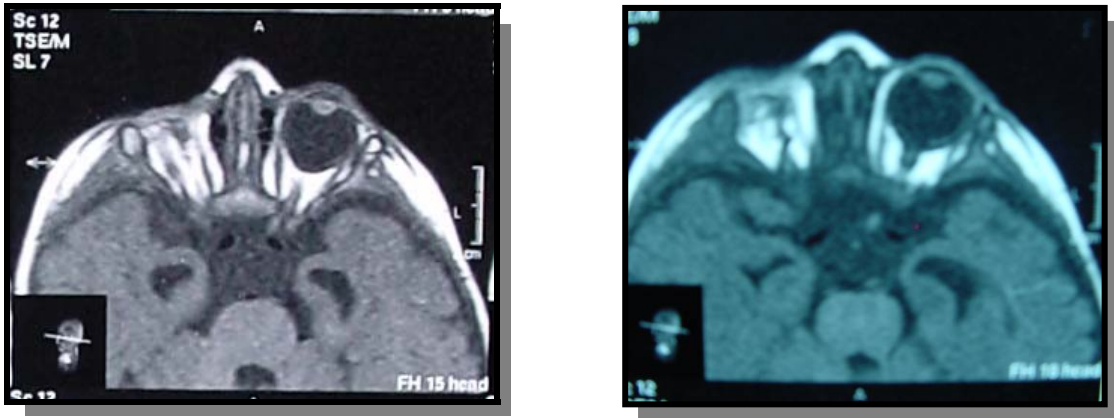


Figura 68 - TC de órbita, revelando ausência de globo ocular à direita

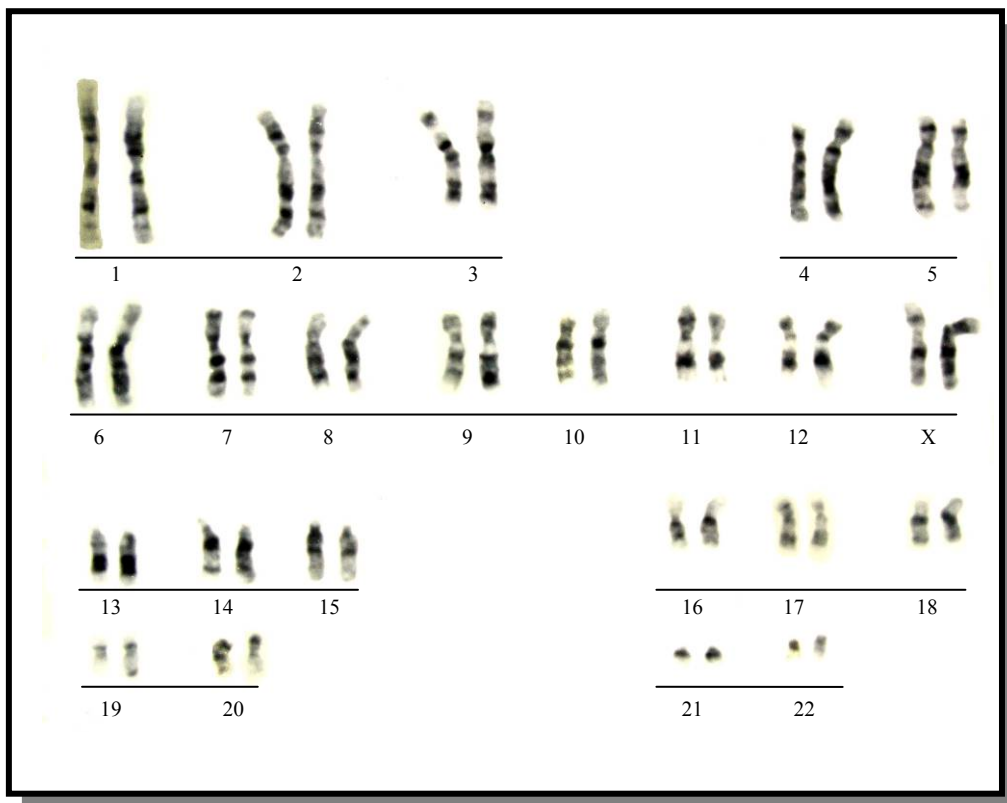


Figura 69 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 27

T.F.S.G. (R.G.:28.661/SAG:7388-Fig.70) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 5 anos e 4 meses por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação, teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano. Seu histórico familiar revelou que a genitora teve três abortos espontâneos prévios e não foi observado recorrência ou outras malformações.

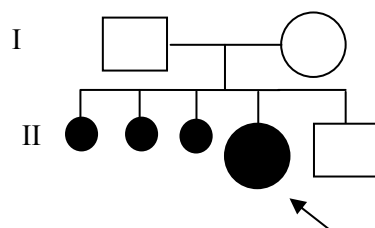
A avaliação genético-clínica da paciente revelou assimetria facial, fissura atípica da face atípica à D (Tessier 6), atingindo comissura bucal, resquício de pavilhão auditivo à D, apêndice pré-auricular à E, microftalmia unilateral à D, deficiência auditiva profunda. Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig. 71).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à D, fissura atípica de face (Tessier 6), associada ao Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral.

Conclusão: Cariótipo 46,XX.



Figura 70 - a) Caso 27 com 17 anos. b) Exame clínico mostrando microftalmia unilateral à direita, pós-cirurgia.



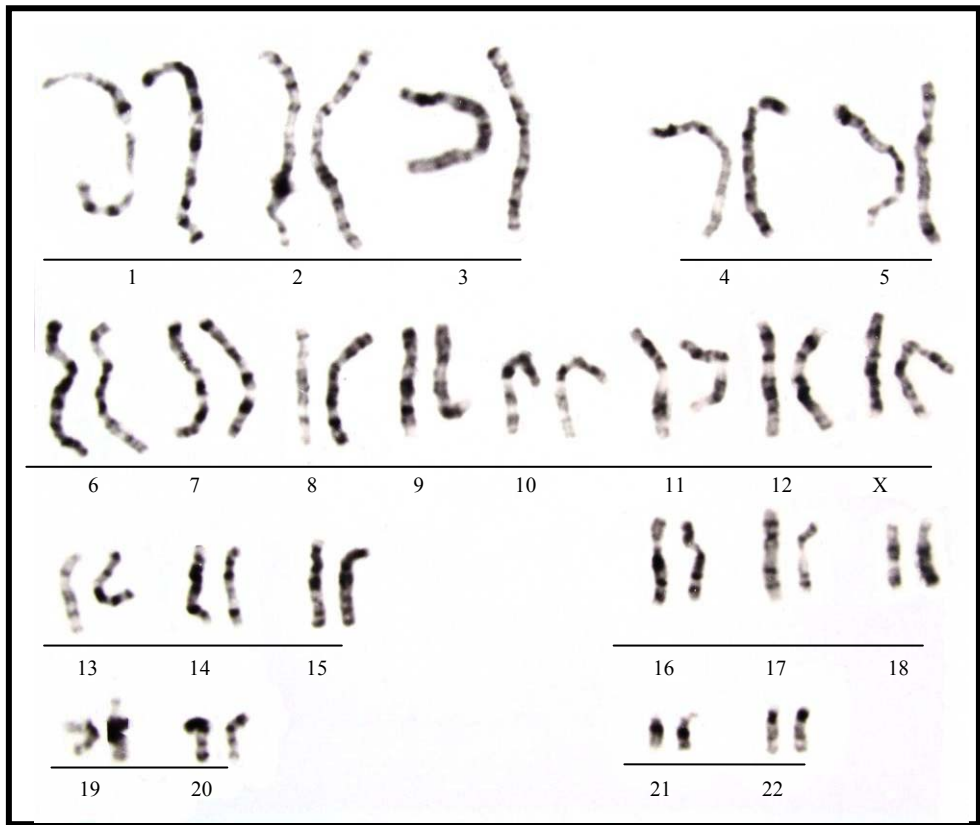


Figura 71 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.

Caso 28

D.R.O.M. (R.G.:87.437/SAG:7407-Fig.72) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 11 meses por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

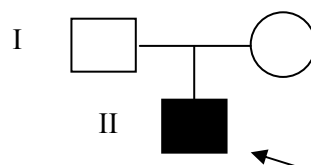
A avaliação genético-clínica do paciente mostrou assimetria facial, resquício de pavilhão auricular à D, microftalmia unilateral à D e hipoplasia pulmonar à D. Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig.73).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à D, associada ao Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral.

Conclusão: Cariótipo 46,XY.



Figura 72 - a) Caso 28 com 7 meses. b) Caso 28 com 9 anos, exame clínico mostrando microftalmia unilateral à direita, pós-cirurgia.



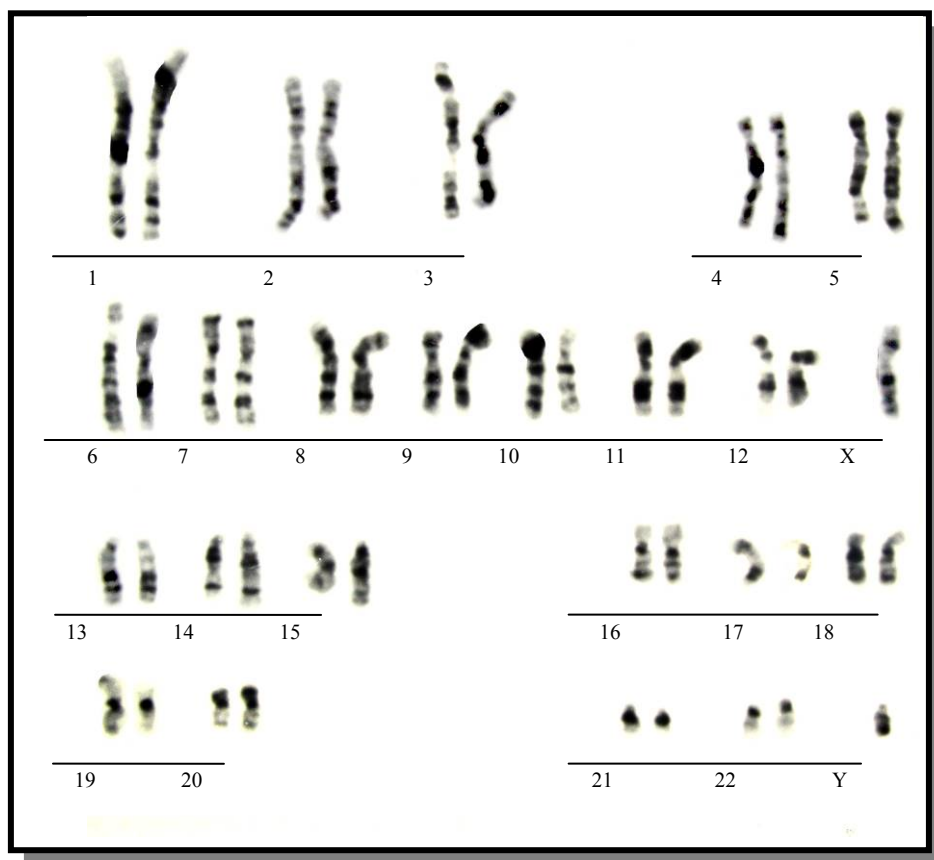


Figura 73 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 29

J.N.S. (R.G.:10.886/SAG:7452-Fig.74) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 2 anos por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto normal, à termo, sem intercorrência neonatal. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

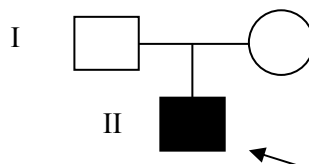
A avaliação genético-clínica do paciente revelou assimetria craniana, assimetria facial, microftalmia unilateral à D e implantação anormal de orelha direita. Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig. 75).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à D, associada ao Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral.

Conclusão: Cariótipo 46,XY.



Figura 74 - a) Caso 29 com 18 anos. b) Exame clínico mostrando microftalmia unilateral à direita.



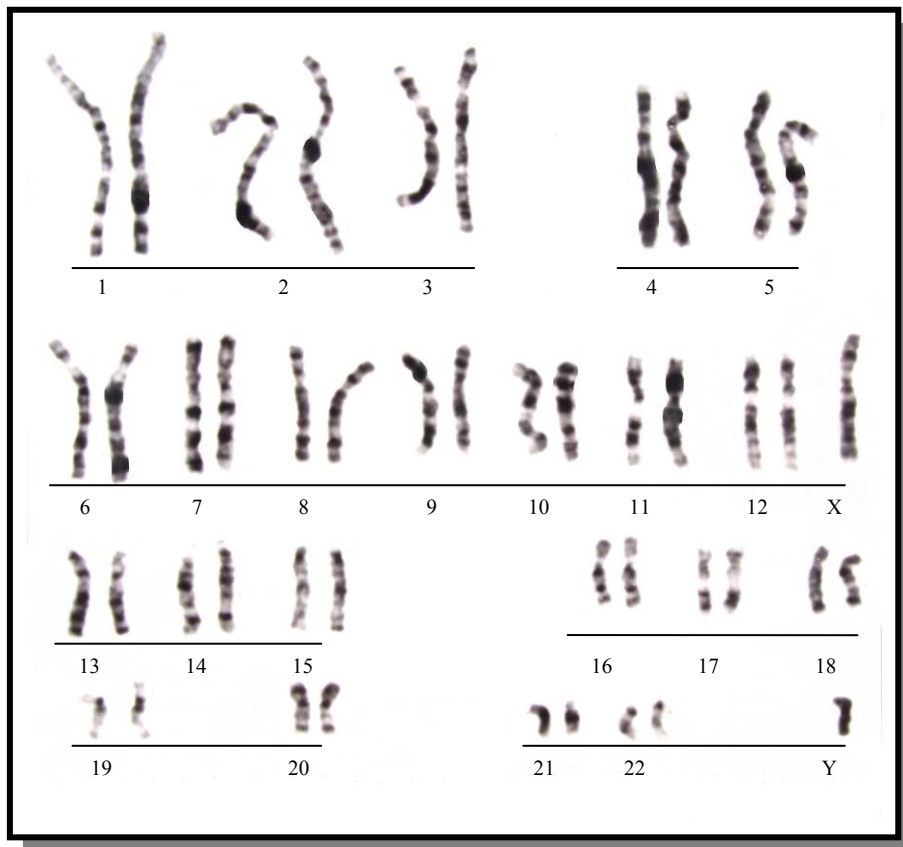


Figura 75 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.

Caso 30

R.B.L.M. (R.G.:18.907/SAG:7401-Fig.76) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

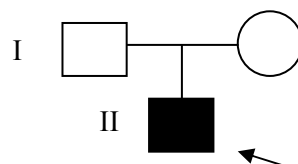
A avaliação genético-clínica do paciente revelou anoftalmia bilateral, fissura de lábio e palato pré-forame incisivo incompleta bilateral, assimetria facial, apêndices pré-auriculares, hipoplasia de septo, hipoplasia alar, micrognatia, glossoptose, micropênis, criptorquidismo. Tomografia computadorizada revelou ausência bilateral do globo ocular (Fig.77). Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig.78).

Diagnóstico: Anoftalmia bilateral associada à síndrome Óculo-Cerebro-Cutânea.

Conclusão: Cariótipo 46,XY



Figura 76 - a) Caso 30 com 5 meses.



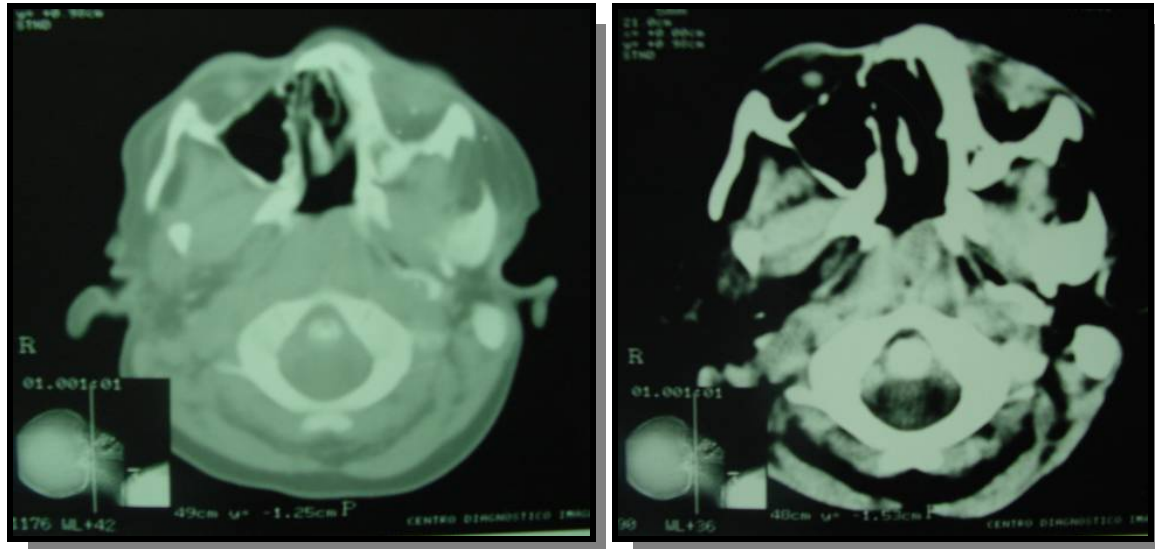


Figura 77 - TC de órbita, revelando ausência bilateral de globo ocular.

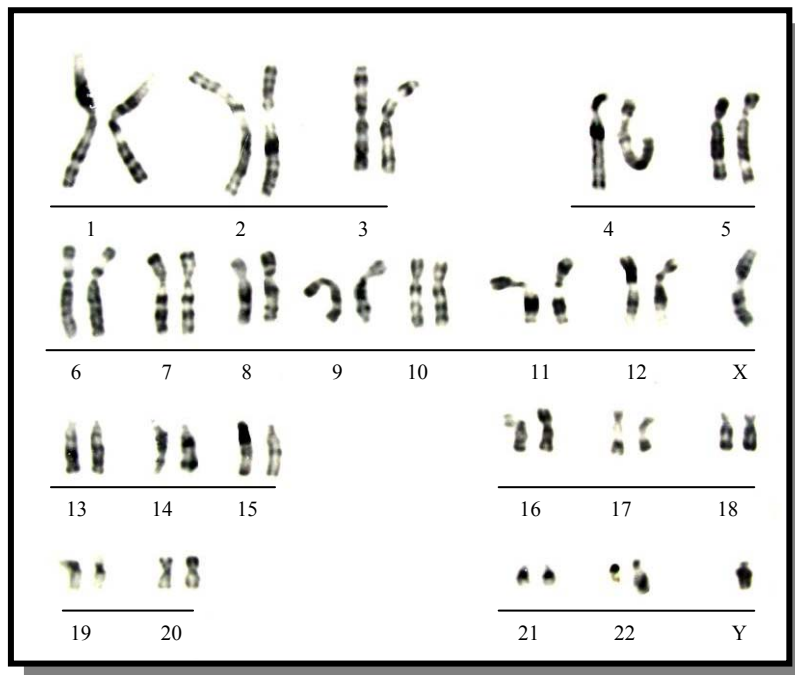


Figura 78 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 31

L.C.S. (R.G.:20.330/SAG:7443-Fig.79) paciente do sexo masculino foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC/USP-Bauru por apresentar microftalmia e dismorfismos crânio-faciais.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, não foi possível obter os dados gestacionais e neonatais do paciente. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

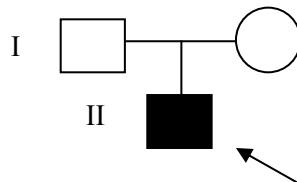
A avaliação genético-clínica do paciente revelou macrocefalia, apêndices auriculares, microftalmia unilateral à D, hipertelorismo, fissura atípica oro-nasal à D (Tessier 3), macrostomia e hipoplasia mandibular. Tomografia computadorizada mostrou ausência do globo ocular direito (Fig.80). Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig.81).

Diagnóstico: Anoftalmia unilateral à D, associada à síndrome Cérebro-Óculo-Nasal.

Conclusão: Cariótipo 46,XY



Figura 79 - a) Caso 31 com 56 anos.



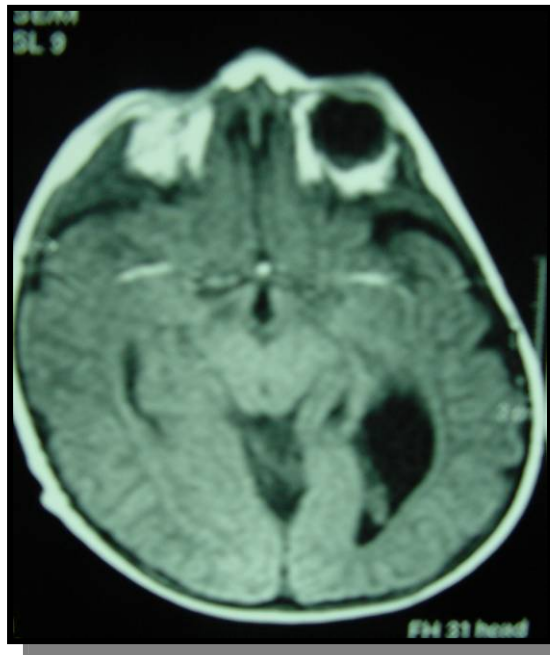


Figura 80 - TC de órbita, revelando ausência de globo ocular direito.

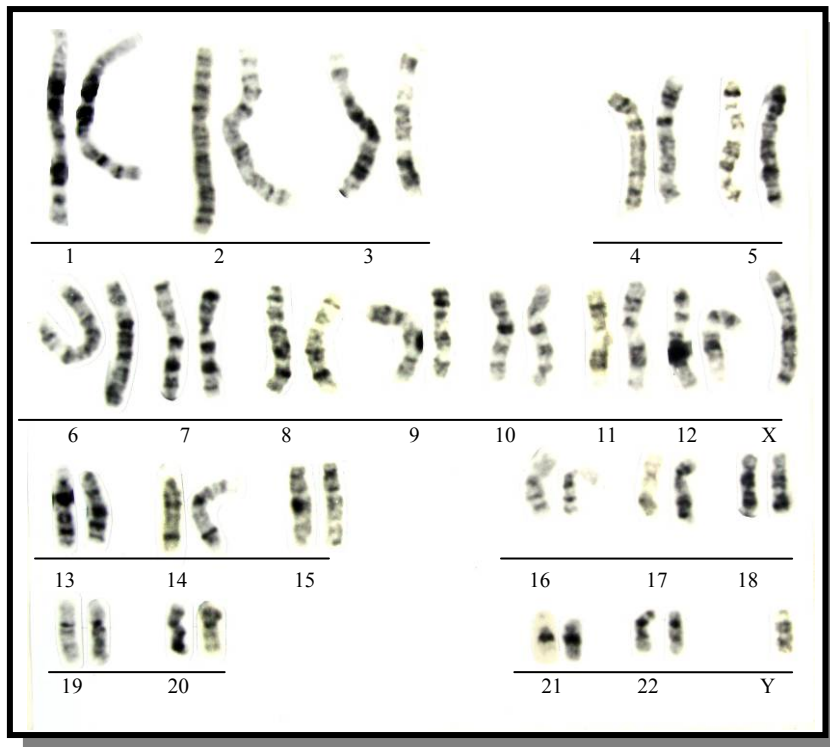


Figura 81 - Cariótipo por bandamento GTG nível de 850 bandas.

Caso 32

A.H.S.A. (R.G.:29.060/SAG:7400-Fig.82) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 1 ano e 5 meses por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto normal, à termo. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações. Nasceu pesando 4.390g (P-90), medindo 50cm (P-25) e PC 36,6cm (P<50).

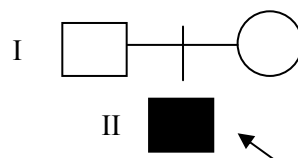
A avaliação genético-clínica do paciente revelou PC-51cm (P-98), frontal proeminente, macrocefalia, braquicefalia, fissura de lábio pré-forame incisivo incompleta, presença de incisivo central único, anoftalmia bilateral, malformação nasal com narinas atípicas, palato alto, polidactilia de dígitos (pós-axial) bilateral e ADNPM. Tomografia computadorizada de crânio revelou globo ocular ausente ou rudimentar, hipoplasia de vernis cerebelar e cisto na fossa posterior, comunicante com o 4º ventrículo, alargamento dos ventrículos laterais, alargamento dos sulcos cerebrais frontais e presença de incisivo central único (Fig.83). Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (Fig.84).

Diagnóstico: Anoftalmia bilateral associada à síndrome Cérebro-Óculo-Nasal.

Conclusão: Cariótipo 46,XY



Figura 82 - a) Caso 32 com 1 ano.



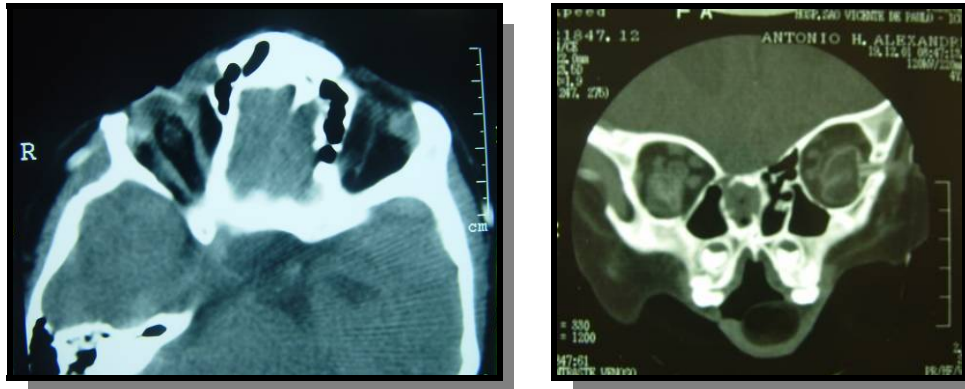


Figura 83 - TC de órbita revelando ausência bilateral de globo ocular.

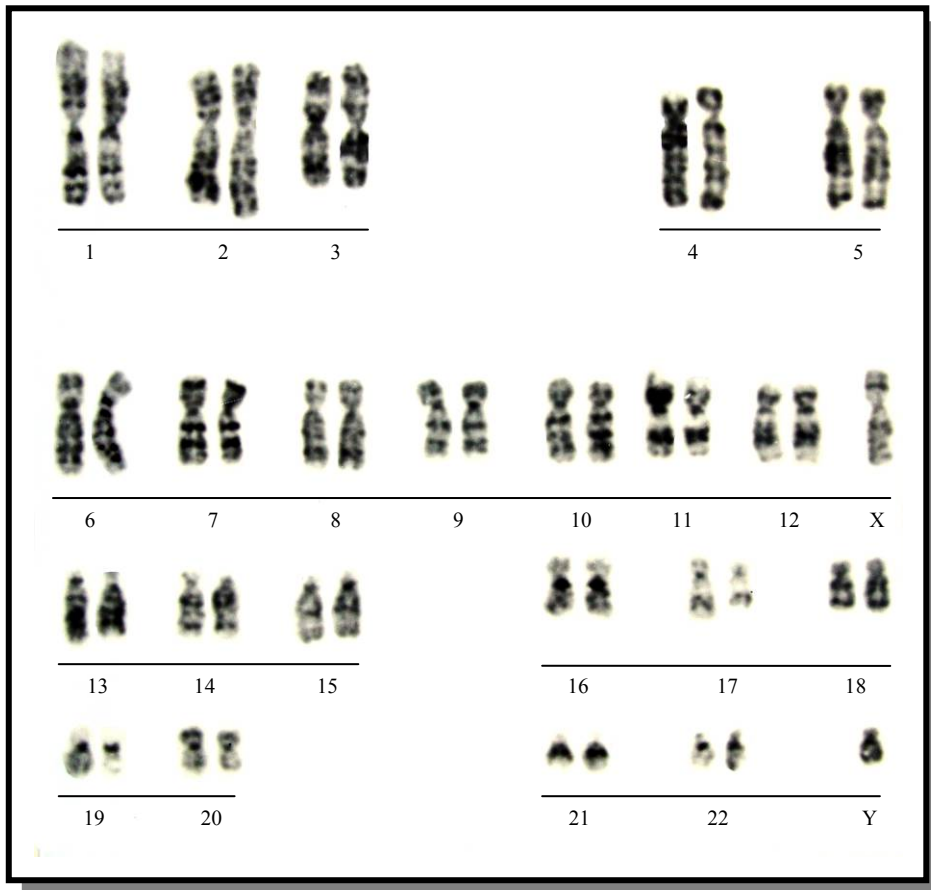


Figura 84 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 33

A.A.S. (R.G.:7.317/SAG:7441-Fig.85) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 8 anos de idade por apresentar microftalmia e dismorfismos.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto cesariano, à termo, não houve intercorrências neonatais. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações na família.

A avaliação genético-clínica da paciente revelou microftalmia unilateral à E, coloboma de íris à D, fissura de lábio e palato pré-forame incisivo incompleta, região do couro cabeludo aplásica e complexo ADAM em MMII (Fig.86). Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.87).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à E, fissura de lábio e palato e complexo ADAM.

Conclusão: Cariótipo 46,XX

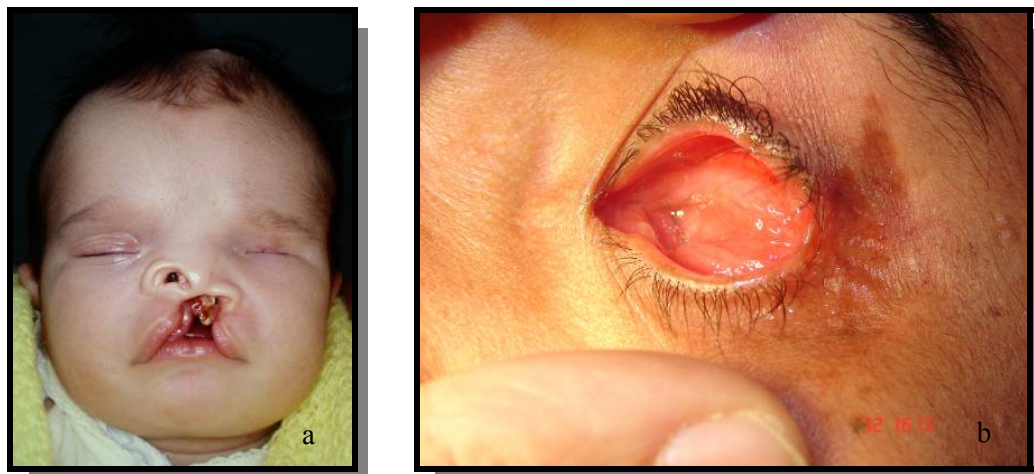


Figura 85 - a) Caso 33 com 8 anos. b) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular pós-cirurgia.

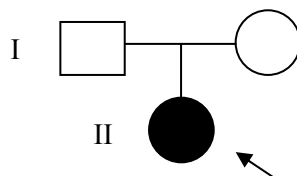




Figura 86 - a) Mãos b) e c) pés do propósito apresentando amputações parciais de dígitos e anéis de constrição em pernas.

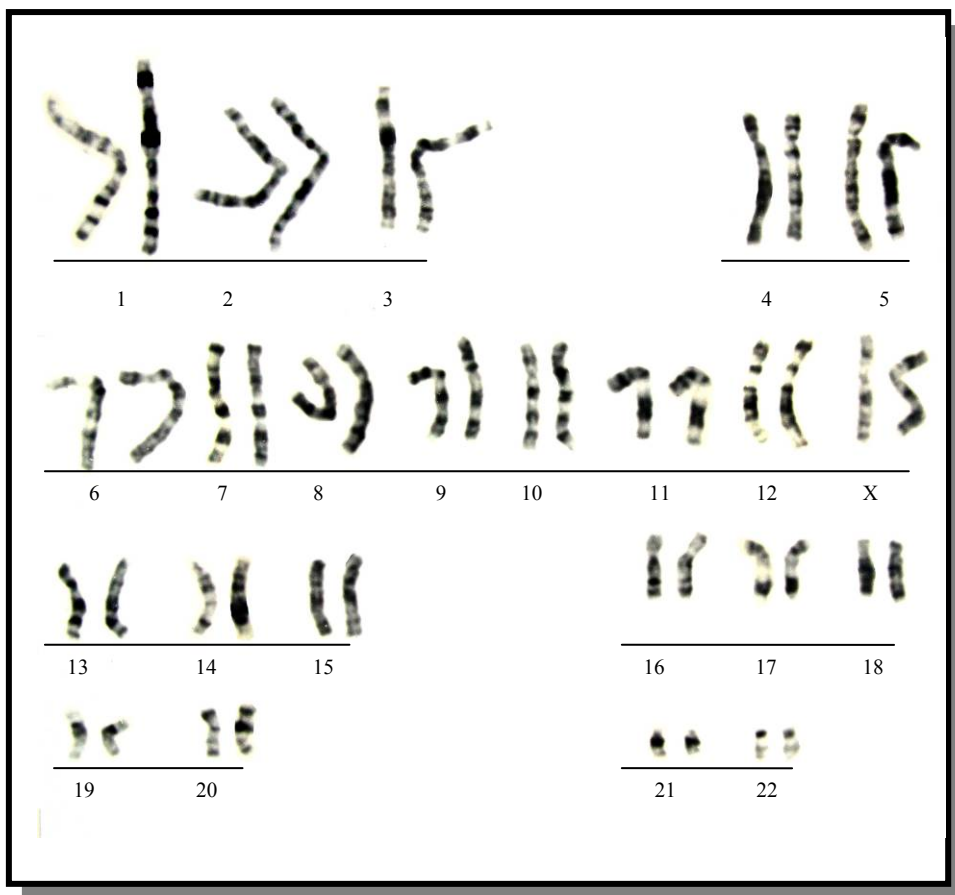


Figura 87 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.

Caso 34

M.E.S.C. (R.G.:32.023/SAG:7410-Fig.88) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru por apresentar dismorfismos crânio-faciais.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal, evoluiu para parto cesariano, à termo, sem intercorrências. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

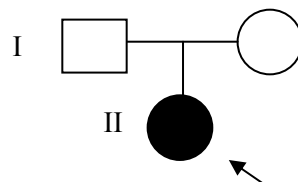
A avaliação genético-clínica da paciente revelou assimetria facial, frontal proeminente, hemangioma facial, sobrancelhas arqueadas e esparsas, microftalmia bilateral, base nasal baixa, assimetria de narina, filtro nasal longo, micrognatia, lábio superior arqueado, sindactilia de 2º e 4º dígitos à D, complexo ADAM em perna direita com comprometimento de artelhos e ADNPM. Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig.89).

Diagnóstico: Microftalmia bilateral, ADNPM e complexo ADAM.

Conclusão: Cariótipo 46,XX



Figura 88 - a) Caso 34 com 4 anos de idade b) Exame clínico mostrando ausência bilateral do globo ocular, pós-cirurgia.



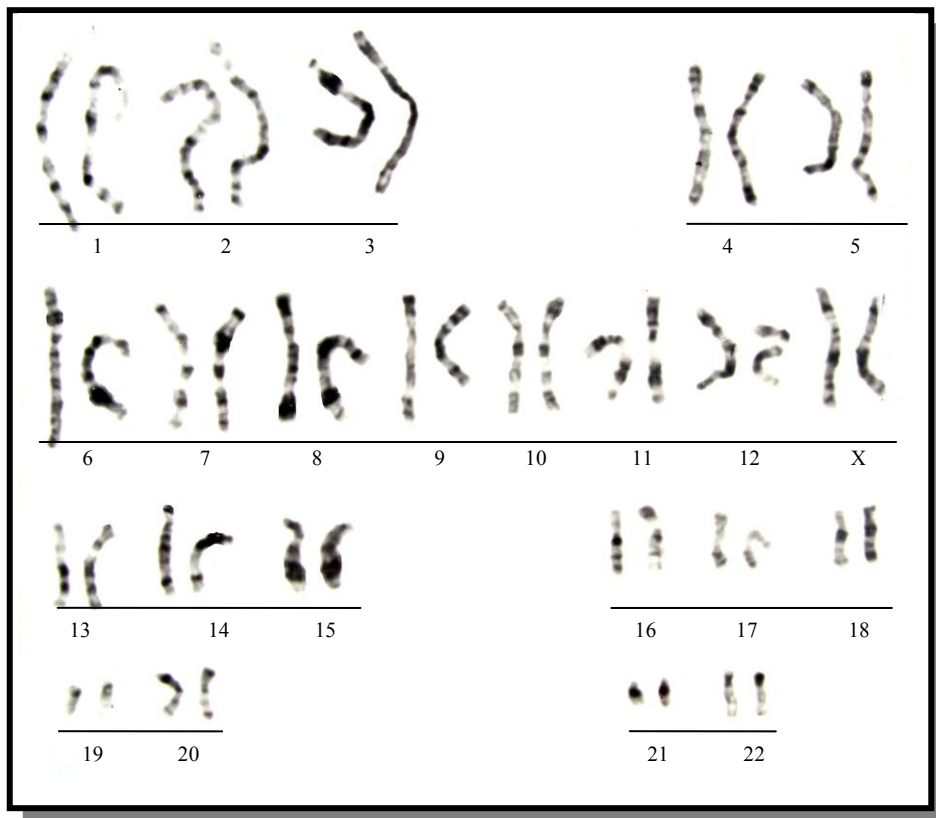


Figura 89 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 850 bandas.

Caso 35

G.B.M. (R.G.:35.691/SAG:7424-Fig.90) paciente do sexo masculino, foi encaminhado para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 2 meses por apresentar dismorfismos crânio-faciais e microftalmia.

O paciente era filho de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal e evoluiu para parto normal, à termo, permaneceu internado por 7 dias.

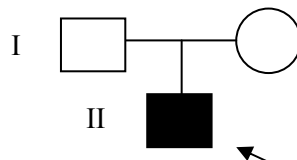
A avaliação genético-clínica do paciente revelou fissura de lábio e palato pré-forame incompleta bilateral, dois apêndices cutâneos em região do escalpo trigonocefalia, implantação anormal de cabelos em região frontal, marca cutânea em asa nasal à E, envolvendo a região ocular até fronte à E, hipertelorismo, base e ponte nasal alargados, microftalmia à D, hérnia umbilical, clinodactilia radial de 2º dígitos à E, sindactilia parcial de 5º dígito à E, sindactilia parcial 2º e 3º artelhos bilateralmente, halux E anômalo. Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal. (Fig.91).

Diagnóstico: Microftalmia unilateral à D associada à displasia Fronto-Nasal e membros digitais.

Conclusão: Cariótipo 46,XY



Figura 90 - a) Caso 35 com 4 meses de idade b) Caso 35 com 9 anos c) Exame clínico mostrando ausência de globo ocular à direita, pós-cirurgia.



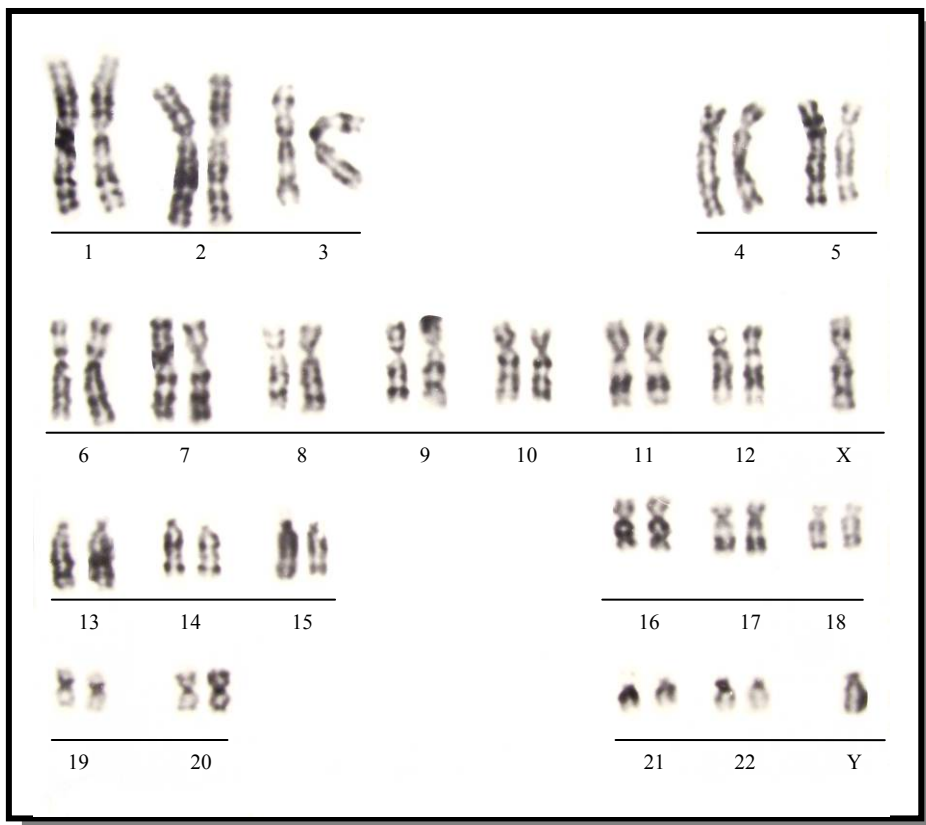


Figura 91 - Cariótipo por bandamento GTG ao nível de 550 bandas.

Caso 36

G.L.R. (R.G.:43.645/SAG:7457-Fig.92) paciente do sexo feminino, foi encaminhada para o Setor de Genética do HRAC-USP/Bauru com 15 dias por apresentar malformações crânio-faciais.

A paciente era filha de casal não consanguíneo, a gestação teve acompanhamento pré-natal a partir do 3º mês. No 5º mês teve dores abdominais controlados com medicação, evoluiu para parto cesariano, à termo e ficou internada na UTI até ser transferida para o HRAC-USP/Bauru. Seu histórico familiar não revelou recorrência ou outras malformações.

A avaliação genético-clínica da paciente revelou fissura de lábio e palato pré-forame incisivo incompleta bilateral, hirsutismo frontal, estreitamento bitemporal, anoftalmia à E, microftalmia à D, coloboma de pálpebra inferior à direita, incisivo central único, hélix esquerdo simplificado, mãos voltadas para trás, polegares palmados, pés tortos (Fig.93), hipoplasia de 2, 3 e 4 artelhos e ADNPM. A tomografia computadorizada revelou deformidade óssea envolvendo região da órbita direita e dos seios maxilares. Tortuosidade do septo nasal. Não se observa formação do globo ocular à D (associado à agenesia do nervo óptico homolateral) (Fig.94). Seu exame citogenético revelou cariótipo feminino normal (Fig. 95).

Diagnóstico: Microftalmia à D, anoftalmia à E, coloboma de pálpebra inferior, mãos voltadas para trás, pés tortos, hipoplasia de artelhos e ADNPM.

Conclusão: Cariótipo 46,XX



Figura 92 - a) Caso 36 com 2 meses de idade b) Caso 36 com 3 anos.

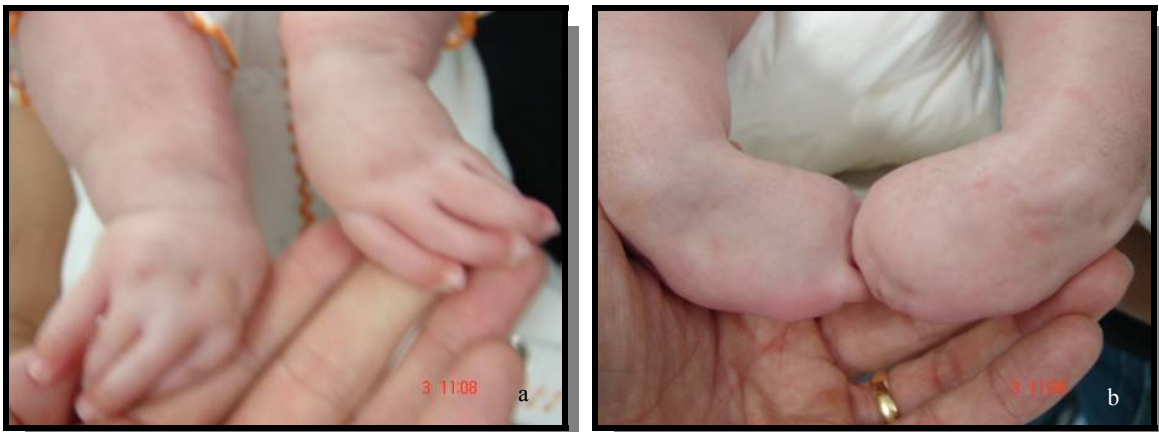
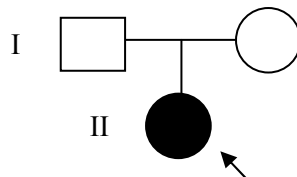


Figura 93 - a) Exame clínico mostrando malformações de membros superiores. b) exame clínico mostrando malformações de membros inferiores.



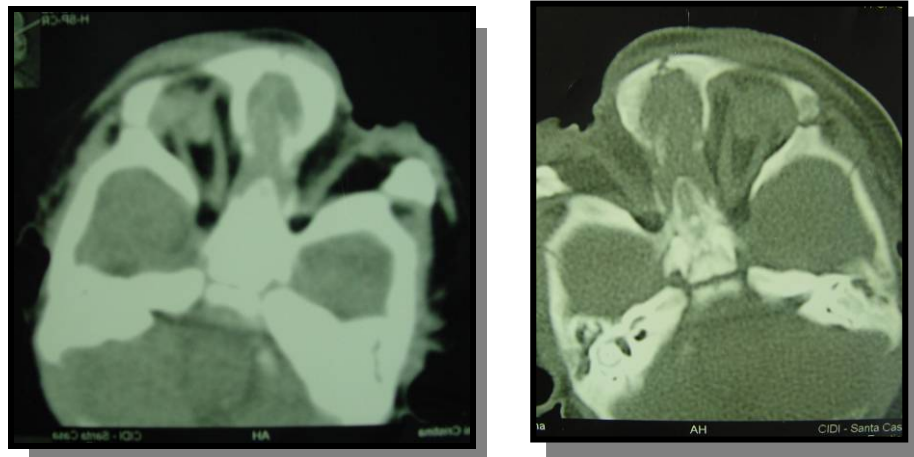


Figura 94 - TC de órbita, revelando globo ocular com dimensões diferentes (microftalmia direita e anoftalmia esquerda).



Figura 95 - Cariótipo por bandamento GTG em alta resolução ao nível de 850 bandas.

Tabela 5. Resumo das características clínicas, verificadas nos 3 grupos de classificação das microftalmias e/ou anoftalmia da presente casuística.

<i>Sinais Clínicos</i>	Grupo I (pag.20)	Grupo II (pags.32 e 33)	Grupo III (pags.69 e 70)	Total
Sexo	2F:2M	9F:7M	9F:17M	19F:17M
Olhos				
Microftalmia à E	1/4	6/16	5/16	12/36
Microftalmia à D	2/4	8/16	7/16	17/36
Anoftalmia à E	1/4	2/16	5/16	8/36
Anoftalmia à D	N/C	4/16	3/16	7/36
Nistagmo	N/C	2/16	N/C	2/36
Coloboma de íris à E	N/C	N/C	1/16	1/36
Coloboma de íris à D	N/C	N/C	1/16	1/36
Coloboma de pálpebras	N/C	N/C	1/16	1/36
Catarata congênita	N/C	1/16	N/C	1/36
Miopia	N/C	1/16	N/C	1/36
Obstrução do canal lacrimal	N/C	1/16	N/C	1/36
Hipertelorismo	N/C	3/16	3/16	6/36
Nariz				
Base nasal baixa	N/C	2/16	1/16	3/36
Narinas largas	N/C	1/16	N/C	1/36
Orais				
Fissura de lábio e/ou palato	N/C	7/16	6/16	13/36
Fissuras atípicas	N/C	5/16	3/16	8/36
Palato alto	N/C	2/16	N/C	2/36
Craniofaciais				
Frontal proeminente	N/C	7/16	2/16	9/36
Macrocefalia	N/C	N/C	2/16	2/36
Microcefalia	N/C	1/16	N/C	1/36
Braquicefalia	N/C	2/16	1/16	3/36
Plagiocefalia	N/C	1/16	N/C	1/36
Trigonocefalia	N/C	N/C	1/16	1/36
Assimetria craniana	N/C	5/16	2/16	7/36
Assimetria facial	N/C	2/16	11/16	13/36
Micrognatia	N/C	1/16	4/16	5/36
Encefalocele fronto-nasal	N/C	1/16	N/C	1/36
Microtia	N/C	N/C	3/16	3/36
Apêndices auriculares	N/C	N/C	7/16	7/36
Hipoplasia mandibular	N/C	1/16	4/16	5/36
Hipoplasia de face média	N/C	1/16	N/C	1/36
Hidrocefalia	N/C	1/16	N/C	1/36
Hemagioma	N/C	1/16	N/C	1/36
Dígitos				
Sindactilia	N/C	N/C	2/16	2/36
Clinodactilia	N/C	N/C	1/16	1/36
Pé torto congênito	N/C	N/C	1/16	1/36
Polidactilia	N/C	N/C	1/16	1/36

Sinais clínicos (NC) Nada Consta

Tabela 5 (cont.) - Resumo das características clínicas, verificadas nos 3 grupos de classificação das microftalmias e/ou anoftalmia da presente casuística.

<i>Sinais Clínicos</i>	Grupo I (pag.20)	Grupo II (pags.32 e 33)	Grupo III (pags.69 e 70)	Total
Outros				
ADNPM	N/C	7/16	4/16	10/36
Convulsões	N/C	1/16	N/C	1/36
Cardiopatía	N/C	N/C	1/16	1/36
Hipotonia generalizada	N/C	1/16	N/C	1/36

Sinais clínicos (NC) Nada Consta

5. Discussão e Conclusão

Os olhos (e seus anexos) são estruturas altamente diferenciadas e especializadas na espécie humana. A formação completa destas estruturas possuem um dos mais longos processos de diferenciação, especialização e crescimento de todos os processos embrionários, tendo início por volta do 1º mês de gestação e concluindo-se por volta de 1 ano de vida. Neste longo processo inúmeros serão os genes ativados/desativados, inúmeras as interações gene-gene e gene-ambiente. Este longo processo temporal pode estar sujeito a várias interferências de agentes externos em vários momentos embriológicos, fetais, perinatais e pós-natais, interferindo na formação/função deste órgão.

Desta forma, o presente estudo procurou focar tão somente as malformações iniciais do globo ocular que resultaram em ausência (anofthalmia) e/ou diminuição (microftalmia) deste órgão. Todos os casos de microftalmia e/ou anofthalmia (MA) que tiveram etiologia ambiental e os casos com aneuploidias cromossômicas (trissomia 13 e 18) foram excluídos deste estudo.

Os prontuários clínicos de 160 pacientes portadores de malformações oculares pertencentes ao HRAC-USP/Bauru foram analisados e após criteriosa seleção, foram incluídos neste estudo 36 pacientes portadores de MAs.

Existem inúmeras classificações para as MAs, e para este estudo, foi escolhida a classificação embriológica que separa as MAs em três grupos: Grupo I: pacientes portadores de MAs isoladas, sem o envolvimento do desenvolvimento do prosencéfalo, Grupo II: pacientes portadores de MAs associado à malformações crânio-faciais, ou seja, com o envolvimento do desenvolvimento do prosencéfalo e Grupo III: pacientes portadores de MAs sindrômicas.

Com relação à distribuição sexual das MAs neste estudo, observamos pequenas diferenças entre os sexos por grupo, porém no geral não existe diferença na proporção sexual de 1F:1M (observado 19F:17M).

Com relação ao lado afetado (D ou E) quer agrupados por grupo, quer agrupados por alteração (M ou A) quer no geral, ambos os lados são afetados na proporção de 1:1 (observado 20 – E e 24 – D).

O Grupo I composto por portadores de MA isolada ou *vera* foi composto de apenas 4 casos 10% (aproximadamente) refletindo a raridade desta condição, cuja frequência populacional é de 3:100.000 (FORRESTER e MERZ, 2006).

O Grupo II onde os portadores possuíam MA secundária a uma malformação cerebral primária foi composto por 16 casos 45% (aproximadamente). O campo de desenvolvimento do prosencéfalo, quando anormal, induziu as malformações observadas no campo de desenvolvimento do globo ocular.

O Grupo III foi formado por pacientes denominados *sindrômicos*. Neste grupo observamos 45% (aproximadamente) do grupo amostral (16/36).

Dentre as síndromes aqui identificadas 9 pacientes tiveram o diagnóstico de Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral (EOAV) (Casos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 e 29). A heterogeneidade genética do EOAV é demonstrada na literatura com etiologias que vão desde disrupções vasculares do 1º e 2º arco braquial, até descrições de genealogias onde se observam herança autossômica dominante, recessiva e ligada ao cromossomo X (GORLIN et al., 1990). O EOAV requer estudos futuros para elucidar e classificar melhor este grupo de malformações.

Outra entidade nosológica encontrada no grupo de pacientes síndrômicos foi um caso de síndrome Óculo-Cerebro-Cutânea (SOCC) (Caso 24) também descrita na literatura como síndrome de Delleman, que primeiro a descreveu (DELLEMAN e OORTHUYNS, 1981). Trata-se de entidade rara tendo somente sido descritos 28 casos até a presente data (MOOG et al., 2005), e tem como principais características clínicas cisto orbital/microftalmia/anoftalmia, defeitos da pele (aplasia/hipoplasia focal), apêndices cutâneos e malformações cerebrais. Muito embora esta síndrome possua sobreposição de características com as condições clínicas denominadas lipomatose encéfalo-crânio-cutânea e Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral, a malformação medianana do cérebro posterior é considerada patognomônica nesta entidade (MOOG et al., 2005). O presente caso possui todas as características clínicas necessárias para o diagnóstico de SOCC.

Neste grupo de pacientes síndrômicos, 2 casos foram diagnosticados como sendo portadores da síndrome Cérebro-Óculo-Nasal (SCON) (Casos 31 e 32). A SCON é uma entidade nosológica bastante rara tendo sido reconhecida em 1993 (RICHIERI-COSTA e GUION-ALMEIDA, 1993) e até a presente data 20 casos foram descritos, sendo 18 deles pela equipe do HRAC-USP/Bauru (GUION-ALMEIDA, ML. et al., 2007). As principais características da SCON são anomalias estruturais do SNC (encefalocele, dilatação ventricular e defeitos do corpo caloso), anoftalmia/microftalmia, narina (s) tipo probócide e deficiência mental (GUION-ALMEIDA, et al., 2007). O caso 32 foi publicado por Guion-Almeida et. al., 2000.

No Grupo III foram identificados 2 pacientes (Caso 33 e 34) associados ao complexo ADAM. O complexo ADAM tem sido considerado uma disrupção causada por rompimento precoce das membranas amnióticas que levariam a

presença de bandas ou bridas amnióticas no interior do saco gestacional. Estas bridas provocariam constrições e alterações nos fluxos sanguíneos de regiões corpóreas com conseqüente malformações destas regiões (OMIM 217100); sendo consideradas malformações de causa ambientais (mecânicas). Nos dois casos aqui apresentados as malformações típicas do complexo ADAM são observadas em MMII e MMSS, não tendo sido observados anéis de constrição em face e/ou crânio.

Assim as MAs observadas nestes dois casos podem ser derivadas a seqüência de eventos de disrupção do sistema circulatório e assim ser de etiologia ambiental, o que os excluiriam de nossa amostra, ou o complexo ADAM estar aqui em associação com etiologia gênica para as MAs. Optamos por manter os dois casos como sendo a segunda hipótese.

O caso 35 foi diagnosticado como sendo Displasia Fronto-Nasal. O termo malformação Fronto-Nasal foi proposto Sedano e Gorlin (1988), para englobar os termos Displasia Fronto-Nasal, síndrome da face medianamente partida, síndrome frontonasa, entre outros. Trata-se de defeito de desenvolvimento de campo inespecífico, no qual a malformação mediana da face e o conjunto de anomalias de baixa freqüência resultam em um extenso padrão de anormalidades (GORLIN et al., 1990).

Por tratar-se de um grupo de afecções, várias etiologias já foram propostas desde casos esporádicos, disrupções vasculares e recorrência familiar com heranças autossômicas recessiva e dominante.

As graves malformações de face e membros do caso 36 não nos permitem firmar qualquer diagnóstico sindrômico para o propósito. As alterações do MMI e MMSS aparentemente lembram o complexo ADAM, porém não foram

observados quaisquer sinais de anéis de constrição. As alterações dos MMII lembram as observadas na síndrome de Apert (craniosinostose).

Em resumo, neste Grupo III com 16 pacientes portadores de MAs sindrômicos, podemos classificar 15 casos e um permanecendo sem diagnóstico sindrômico.

No grupo amostral da presente casuística, 56% dos pacientes possuíam fissura de lábio e/ou palato ou fissuras atípicas (21/36), o que pode ser interpretado como um vies de averiguação, uma vez que estas malformações são as maiores especialidades do HRAC-USP/Bauru.

A análise conjunta de todos os heredogramas da presente casuística verificamos que todos os casos foram isolados, ou seja, de ocorrência esporádica em suas famílias. Um dado que nos chamou a atenção é de que 3 portadores de MA em nosso grupo amostral eram resultantes de gestações gemelares, provavelmente dizigóticas, onde 2 co-gemeos não apresentavam malformações (Casos 3 e 14) e 1 foi abortado intra útero (Caso 22). Assim a taxa de gemelaridade neste grupo foi de 8,3% (aproximadamente), sendo que a média na população é de 1,5% de gemelaridade dizigótica (FRASER e NORA, 1986), ou seja, 5 vezes maior em nosso grupo amostral. Não temos explicações para este fato.

As análises citogenéticas de todos os casos da presente casuística por bandamento GTG com um padrão de 550 a 850 bandas revelou uma inversão pericêntrica no cromossomo 9, [46,XY,inv(9)(p11;q13) – Caso 12] e uma translocação robertsoniana entre os cromossomos 13 e 14, aparentemente equilibrada [45,XY,dic(13;14)(p11;p11) – Caso 11].

As inversões pericêntricas do cromossomo 9 são consideradas polimorfismos cromossômicos e por conterem um bloco heterocromático, não apresentam repercussão clínica, ou seja, sem efeito fenotípico nos portadores.

As translocações robertsonianas 13/14 são as mais freqüentes translocações encontradas na espécie humana, sendo que em 85-95% das vezes familiares. As perdas dos braços curtos do cromossomo 13 e do cromossomo 14 não possuem repercussões clínicas, pois nestas regiões são encontrados os genes que codificam os RNAs ribossômicos também presente em outros cromossomos acrocêntricos. Assim os portadores destas translocações não apresentam alterações fenotípicas e o problema clínico pode ocorrer na descendência destes portadores, devido a erros na meiose. O caso 11 que apresenta MA e a translocação foi interpretado como não responsável pelo fenótipo alterado, pois tal translocação era de origem paterna, tendo o pai do propósito fenótipo normal.

Concluimos com este estudo de 36 portadores de MAs, excluído os casos de etiologia ambiental e de aneuploidias cromossômicas que podemos classificá-los em 3 grupos distintos, sendo os portadores de MAs *vera* os casos mais raros.

Uma vez que não foram detectadas micro-aberrações cromossômicas nestes 36 pacientes, estudos moleculares devem ser estimulados para compreensão dos aspectos etiológicos das MAs, bem como melhor conhecimento dos genes envolvidos na formação do globo ocular.

7. * Referência bibliográficas:

AHMAD, M.E. et al. 14q(22) Deletion in familial case of anophthalmia with polydactyly. **Am. J. Med. Genet.**, v.120, p.117-122, 2003.

ASAI-COAKWELL, M. et al. GDF6, a Novel Locus for a Spectrum of Ocular Developmental Anomalies. **Am. J. Hum. Genet.**, v.8, p. 306–315, 2007.

BAR-YOSEF, U. et al. CHX10 mutations cause non-syndromic microphthalmia/anophthalmia in Arab and Jewish kindreds. **Hum. Genet.** v.4, p. 302-309, 2004

BECKMAN, D.A.; BRENT, R.L. Mechanisms of teratogenesis. **Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.24, p.483, 1984.

BENNET, C.P.; BETTS, D.R.; SELLER, M.J. Deletion 14(q22-q23) associated with anophthalmia, absent pituitary, and other abnormalities. **J. Med. Genet.**, v.28, p.280-281, 1991.

BERMEJO, E.; MARTINEZ-FRIAS, M-L. Congenital eye malformations: Clinical – epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. **Am. J. Med. Genet.**, v.75, p.497-504, 1998.

CHITAYAT, D. et al. Terminal deletion of the long arm of chromosome 3 [46,XX,del(3)(q27-qter)]. **Am. J. Med. Genet.** v.61, p.45-48, 1996.

CLEMENTI, M. et al. Congenital eye malformations: A descriptive epidemiologic study in about one million newborns in Italy. **Birth def.**, v.30, p.413-424, 1996.

DANNO, H. et al. Molecular links among the causative genes for ocular malformation: Otx2 and Sox2 coregulate Rax expression. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v.14 p. 5408-13, 2008.

* As referências utilizadas nesse trabalho seguiram as normas da ABNT

DELLEMAN, J. W.; OORTHUYS, J. W. E.: Orbital cyst in addition to congenital cerebral and focal dermal malformations: a new entity? **Clin. Genet.** v.19: p.191-198, 1981.

DOLK, H. et al. Geographical variation in anophthalmia and microphthalmia in England, 1988-1994. **Br. Med. J.**, v.317, p.905-910, 1998.

DRIGGERS, R. T. et al. Isolated bilateral anophthalmia in girl with an apparently balanced de novo translocation: 46,XX,t(3;11)(q27;p11.2). **Am. J. Med. Genet.**, v.87, p.201-202, 1999.

EDWARDS, J. et al. A new trisomic syndrome. **Lancet**, p.787-790,1960.

FANTES, J. et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia. **Nat. Genet.**, v.33, p.1-2, 2003.

FERDA PERCIN, E. et al. Human microphthalmia associated with mutations in the retinal homeobox gene CHX10. **Nat. Genet.**, v.25, p.397-401, 2000.

FORRESTER, M. B.; MERZ, R.B. Descriptive Epidemiology of Anophthalmia and **Microphthalmia, Hawaii, 1986–2001**. Birth Defects Research. v.76, p.187–192, 2006.

FRASER, F.C.; NORA, J.J. *Genética Humana*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. 262p.

GALLARDO, M.E. et al. Genomic cloning and characterization of the human homeobox gene SIX6 reveals a cluster of SIX genes in chromosome 14 and associates SIX6 hemizyosity with bilateral anophthalmia and pituitary anomalies. **Genomics**,v.61, p.82-91,1999.

GUION-ALMEIDA, M. L.; KOKITSU-NAKATA, N. M.; RICHIERI-COSTA, A. Clinical variability in cerebro-oculo-nasal syndrome: report on two additional cases. **Clin. Dysmorph.** v.9, p.253-257, 2000.

GUION-ALMEIDA, M. L.; ZECHI-CEIDE, R.M.; RICHERI-COSTA, Cerebro-Oculo-Nasal Syndrome: 13 New Brazilian Cases. **Am. J. Med. Genet.** v.143, p.3253-3266, 2007.

GORLIN, R.J. et al. Syndrome of the Head and Neck. 3^a ed. New York: Oxford University Press, 1990. 785p.

GLASER, T. et al. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. **Nat. Genet.**, v.7, p.463-471, 1994.

GRAHAM, C.A.; REDMOND, R.M.; NEVIN, N.C. X-linked clinical anophthalmos: localization of the gene to Xq27-Xq28. **Ophthalm. Paediat.**, v.12, p.463-471, 1991.

HAYES, C. et al. Case control study of periconceptional folic acid supplementation and clefts. **Am. J. Epidemiol.**, v.143, p.1229-1234, 1996.

HERRICK, S.R. et al. Development genome anatomy project (DGAP): Mapping genes that cause congenital anomalies. **Am. J. Hum. Genet.** v.71, p.297, 2002.

HIRAYAMA, T.; KOBAYASHI, T.; FUJIMO, O. Congenital bilateral severe microphthalmia with mental retardation and cerebral palsy: Chromosome aberration, 46,XY,t(2;6)(q31;q24). **J. Nippon Med. Sch.**, v.75, p.242-244, 2005.

HORN, D. et al. Novel mutations in BCOR in three patients with oculo-facio-cardio-dental syndrome, but none in Lenz microphthalmia syndrome. **Eur. J. Hum. Genet.** v.13, p.563-569, 2005.

HOWELL, W.M.; BLACK, D. A. Controlled silver staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer- a 1- step method. **Experientia**, v. 36, p.1014-1015, 1980.

KALLEN, B.; ROBERT, E., HARRIS, J. The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. **Int. J. Epidemiol.**, v.25, p.1009-1016, 1996.

KERNAHA, D.A.; STARK, R.B. A new classification for cleft, lip and cleft palate. **Plast. Reconstr. Surg.**, v.22, p.435, 1958.

LEHMAN, D.M. et al. Genetic mapping of a novel X-linked recessive colobomatus microphthalmia. **Am. J. Med. Genet.**, v.101, p.114-119, 2001.

LUKE, S. et al. Fluorescence *in situ* hybridization. In: GU, J.(ed.) **Analytical morphology**. theory, applications and protocols. Natick: Eaton publishing, 1997. p. 139-172.

MITELMAN, F. (Ed.) ISCN (1995): an International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel : S. Karger, 1995.

MOOG, U. Oculocerebrocutaneous syndrome: the brain malformation defines a core phenotype. **J. Med. Genet.** V.42, p.913-921, 2005.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia Clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro, 2000, 522p.

MOORHEAD, O.H.; NOWELL, P.C. Chromosome preparations of leukocyte cultures from human peripheral blood. **Exp. Cell. Res.**, v.20, p.613-616, 1960.

MORRISON, D. et al. National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (MAC) in Scotland: investigation of genetic aetiology. **J. Med. Genet.**, v.39, p.16-22, 2002.

NARAHARA, K. E. et al. Localisation of a 10q breakpoint within the PAX2 gene in a patient with a de novo t(10;13) translocation and optic nerve coloboma-renal disease. **J. Med. Genet.** v.34, p. 213-216, 1997.

NG, D. et al. Genetic heterogeneity of syndromic X-linked recessive microphthalmia-anophthalmia: Is Lenz microphthalmia a single disorder?. **Am. J. Med. Genet.**, v.110, p.308-314, 2002.

OMIM#217100 – CONSTRICTING BANDS, CONGENITAL, Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=217100>> Acesso em: 01/07/2008

PATAU, K. et al. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. **Lancet**, v.1, p. 790-793, 1960.

PINKEL, D.; STRAUME, T.; GRAY, J.W. Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity fluorescence hybridization. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v.83, p.2934-2938, 1986.

PRESCOTT, N.J.; WINTER, R. M.; MALCOLM, S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects. **Ann. Hum. Genet.** v.65, p.505-515, 2001.

RAGGE N.K. et al. Heterozygous mutations of OTX2 cause severe ocular malformations. **Am. J. Hum. Genet.**, v.6, p. 1008-1022, 2005.

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

RICHIERI-COSTA, A.; GOLLOP, T.R.; OTTO, P.G. Autosomal recessive anophthalmia with multiple congenital abnormalities-type Waardenburg. **Am. J. Med. Genet.**, v.14, p.607-615, 1983.

RICHIERI-COSTA, A.; GUION-ALMEIDA, M. L.: Mental retardation, structural anomalies of the central nervous system, anophthalmia and abnormal nares: a new MCA/MR syndrome of unknown cause. **Am. J. Med. Genet.**, v.47, p.702-706, 1993.

SCHIMMENTI, L. A. et al. Novel mutation in Sonic hedgehog in non-syndromic colobomatous microphthalmia. **Am. J. Med. Genet.** v.116, p.215-221, 2003.

SEABRIGHT, M. A rapid banding technique for human chromosomes. **Lancet**, v.2, p.971-972, 1971.

SEDANO H.O.; GORLIN R.J. Frontonasal malformation as a field defect and in syndromal associations. **Oral Surg.** v. 65, p.704-710, 1988.

SHAFFER, L.G.; TOMMERUP, N. **An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.** Switzerland. 2005. 127p.

SHAW, G.M. et al. Risk of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. **Lancet**, v. 346, p.393-396, 2005.

STARK, R.B. Pathogeneais of harelip and cleft palate. **Plast. Reconstr. Surg.**, p.13-20, 195.

STOLL, C. et al. Congenital eye malformations in 212,479 consecutive births. **Ann. Genet.**, v.40, p.122-128, 1997.

SUMMER, A.T.A. Simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. **Exp. Cell. Res.**, v.75, p.304-306, 1972.

TESSIER, P. Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. **J. Maxillofac Surg.**, v.4, p.69-72, 1976.

TRABULSI, E.I. et al. **Genetics Diseases of the Eye.** New York, 1998, p.843

VALLEIX, S. et al. Homozygous nonsense mutation in the FOXE3 gene as a cause of congenital primary aphakia in humans. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 79, p. 358-364, 2006.

VERMA, A. S.; FITZPATRICK D. R. Anophthalmia and microphthalmia. **Orphanet Journal of Rare Diseases.**, v. 2:47 p.1-8, 2007.

VIEGAS-PEQUIGNOTE, E.; DUTRILLAUX, B. Une methode simple por obtenir profhases et les prometaphases. **Ann. Genet.**, v.21, p.122-125, 1978.

VINGOLO, E.M. et al. Autosomal dominant simple microphthalmos. **J. Med. Genet.**, v.31, p.721-725, 1994.

WARBURG M. Update of sporadic microphthalmos and coloboma. **Ophthalmic. Paediatr.**, v.13, p. 111-122, 1992.

VORONINA, V.A. et al. Mutations in the human RAX homeobox gene in a patient with anophthalmia and sclerocornea. **Hum. Mol. Genet.** v.3, p. 315-322, 2004.

WARBURG, M. Classification of microphthalmos and coloboma. **J. Med. Genet.**, v.30, p.664-669, 1993.

YUNIS, J.J. High resolution chromosome. **Science**, v.191, p.1268-1270, 1976.

YUNIS, J.J.; CHANDLER, M.E. High resolution chromosome analysis in clinical medicine. **Prog. Clin. Pathol.**, v.7, p.268-288, 1977.

ZHOU, J. et al. Identification of novel mutations and sequence variants in the SOX2 and CHX10 genes in patients with anophthalmia/microphthalmia. **Mol. Vis.** v.14, p. 583-592, 2008.

ZLOTOGORA, J. et al. Autosomal recessive colobomatus microphthalmia. **Am. J. Med. Genet.**, v.49, p.261-262, 1994.

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



Ofício nº 138/2007-SVAPEPE-CEP

Bauru, 28 de junho de 2007.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado “*Refinamento das análises citogenéticas de pacientes portadores de microftalmia, anoftalmia e/ou coloboma (MAC).*”, de autoria de **RODRIGO GONÇALVES QUIEZI** desenvolvido sob sua co-orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de **27/06/2007** o parecer do relator, **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa. Solicitamos a V.Sª a gentileza de comunicar o parecer ao pesquisador e anexar o presente ofício ao projeto, pois o mesmo será necessário para futura publicação do trabalho.

O pesquisador fica responsável pela entrega no Setor de Apoio ao Projeto de Pesquisa do SVAPEPE dos relatórios semestrais, bem como comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação.

Atenciosamente

PROFA. DRA. IZABEL MARIA MARCHI DE CARVALHO

Vice-Coordenadora, em exercício, do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilmo(a) Sr(a)

Dra. Lucilene Arilho Ribeiro

Genética – HRAC/USP

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____

portador da cédula de identidade _____, responsável pelo paciente
* _____, após leitura

minuciosa deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa: “Refinamento das análises citogenéticas de pacientes portadores de microftalmia, anoftalmia e/ou coloboma (MAC)”, realizada por: Rodrigo Gonçalves Queizi, sob orientação do Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira, nº do Conselho: CRBM 1282, e gostaríamos que vocês soubessem que:

- participar deste projeto é uma opção de vocês, vocês podem decidir participar deste projeto ou não;

- caso vocês decidirem não participar ou desistirem de participar a qualquer momento vocês não perderão nenhum benefício ou tratamento que estiverem fazendo no HRAC – USP/Bauru;

- se vocês decidirem participar gostaríamos de informar-lhes que:

a) Serão coletados 6ml de sangue (2 colheres de sopa) do paciente e seus pais, para investigar alterações nos cromossomos de indivíduos com anomalias oculares associados a outras anormalidades ou isoladas.

b) A coleta de sangue pode causar algum desconforto físico e existe uma chance de ocorrer uma mancha roxa (hematoma) na região da coleta.

c) Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para você ou sua família.

d) Vocês estarão colaborando para aumentar o nosso conhecimento sobre as possíveis causas das anomalias oculares.

e) O material biológico (DNA) será armazenado no banco de estoque do HRAC-USP/Bauru e poderá ser usado em futuras pesquisas em genes, relacionados com anomalias oculares, que venham a ser descobertos, diante de nova aprovação pelo CEP e CONEP, desde que seja autorizado por vocês.

e) Os resultados poderão demorar meses para ficarem prontos.

f) Assim que existam resultados, estes serão apresentados a vocês pelos responsáveis da pesquisa no HRAC – USP/Bauru e será garantido, nesta entidade, o aconselhamento genético e acompanhamento clínico sem qualquer custo.

g) Os resultados deverão ser publicados em revistas científicas que circulam entre os profissionais da saúde que tenham interesse nesta área.

h) Sempre que ocorrerem publicações científicas a sua identidade e do seu filho será mantido em absoluto sigilo.

i) Somente pesquisadores envolvidos com o projeto terão acesso aos dados completos, não sendo permitido, em nenhuma hipótese, o acesso dos dados por terceiros.

j) Todos os resultados de exames citogenéticos estarão disponíveis no prontuário do paciente no HRAC – USP/Bauru.

"Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20 no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235-8421".

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional.

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de .

Assinatura do Sujeito da Pesquisa ou responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

* A SER PREENCHIDO, SE O SUJEITO DA PESQUISA NÃO FOR O PACIENTE.

Responsável pela pesquisa: Rodrigo Gonçalves Queizi

Fone: (14) 3815-3131 (18) 8121-0171

Endereço pessoal: Rua: Agenor Nogueira N° 569 Ap.6 Vila São Lucio CEP: 18.603-198

Endereço profissional: Rubião Junior S/N – UNESP – Campus de Botucatu Depto. de Genética – Serviço de Aconselhamento Genético

Botucatu/SP – CEP:18.600-000

Orientador: Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira – UNESP/Botucatu

Hospital de Reabilitação de Anomalias Cranifaciais
Bióciências - UNESP

Rua: Silvio Marchione, 3-20 Bauru SP Brasil
Caixa postal 620 cep 17.043-900

Depto. de Genética - Inst. de

Tel. (14) 3811-6016 Fone/Fax (14) 3815-3131
Cx.P. 529 18618-000 Botucatu/SP