

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

SÍNDROME DE WAARDENBURG: RELATO DE UM CASO.



**JULIANO ROCHA FERREIRA
LINCOLN ANTONIO AIRES**

BELÉM – PARÁ

2009

JULIANO ROCHA FERREIRA
LINCOLN ANTONIO AIRES

**SÍNDROME DE WAARDENBURG: RELATO DE UM CASO
CLÍNICO.**

Orientador: Prof. Msc. Cláudio Galeno de Miranda Soares
Co-orientador (a): Prof. Dr^a Silvana Nobre de Assis Maziviero

Belém-Pará
2009

**JULIANO ROCHA FERREIRA
LINCOLN ANTONIO AIRES**

**SÍNDROME DE WAARDENBURG: RELATO DE UM CASO
CLÍNICO.**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Pará como pré-requisito para a obtenção
do grau em Medicina.**

**Orientador: Prof. Msc. Cláudio Galeno de
Miranda Soares**

**Co-Orientador: Prof. Dr^a Silvana Nobre
de Assis Maziviero**

BANCA EXAMINADORA

Orientador

Co-Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ___ / ___ / ___

Conceito: _____

Aos nossos pais Iron e Mariana, Antônio e Luzelina, que nos educaram e nos
estimularam a realizar nossos sonhos, por sua doação e dedicação
infinita em todos os momentos de nossas vidas;
Aos nossos irmãos que sempre nos apoiaram e estimularam;
A Caroline Damásio e Andréa Guimarães pelo apoio incondicional;
Ao mestre Cláudio Galeno por sua inestimável apoio e estímulo durante a vida acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Ao jovem que tornou possível a realização deste trabalho;

Ao Dr. Cláudio Galeno pela paciência, orientação e amizade no decorrer deste trabalho;

À Dr^a. Silvana Nobre de Assis Maziviero pela orientação e ajuda na avaliação otorrinolaringológica e exames complementares realizados;

Ao Dr^o Bruno de Paula e equipe de médicos e residentes de otorrinolaringologia e oftalmologia do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, pela valiosa colaboração;

À Dr^a Simone Lima Bentes de Carvalho pela avaliação dermatológica;

Ao Doutores Arnaldo Lobo e Humberto Lobato pela avaliação radiológica;

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho;

“Para aprender a tratar uma doença, precisa-se aprender a reconhecê-la: o diagnóstico é o melhor trunfo no tratamento”.

Jean Martin Charcot

RESUMO

Síndrome de Waardenburg é uma nosologia hereditária de herança autossômica dominante, na maioria dos casos com expressividade e penetrância variável, que se caracteriza por surdez congênita, distopia *canthorum*, alterações pigmentares da íris e dos cabelos. É causada por mutações genéticas localizados nos cromossomos 2 e 3. Os achados mais importantes são: alterações na pigmentação da pele e anexos, e surdez congênita neurosensorial que acaba por trazer alterações no desenvolvimento lingüístico do portador. No contexto social, sua importância está ligada a inserção do indivíduo como um todo, sobretudo quando problemas sensoriais estão presentes. O diagnóstico da doença é feito através da observação dos sinais fenotípicos clássicos da doença, além de avaliação audiológica, análise do ácido desoxirribonucléico (DNA), além de análise histopatológica das lesões hipocrômicas e da orelha interna. Trata-se de um estudo individual, observacional, predominantemente descritivo, tipo relato de caso, que objetivou relatar um portador de Síndrome de Waardenburg atendido em um hospital universitário. O atendimento foi realizado a nível ambulatorial, através de consultas seriadas. Identificou-se encanecimento precoce, hiposocromia iridiana bilateral, ausência de distopia *canthorum*, surdez neurosensorial bilateral congênita, alterações pigmentares em pé esquerdo, hipoplasia nasal e alterações displásicas em face média; o índice W foi de 1,4951. As alterações emocionais demonstraram comportamento por vezes agressivo com cuidadora, fato agravado pela deficiência auditiva do paciente.

Palavras chave: Síndrome de Waardenburg, surdez , alteração pigmentar.

ABSTRACT

Syndrome of Waardenburg is a hereditary disease of dominant autosomic inheritance, in the majority of the cases with variable expressivity and penetrance, that characterizes for congenital, deafness, dystopia canthorum, alterations to pigment of the iris and the hair. It is caused by located genetic mutations in chromosomes 2 and 3. The findings most important are: alterations in the pigmentation of the skin and annexes, and neurosensorial congenital deafness that finishes for bringing alterations in the linguistic development of the carrier. In the social context, its importance is on the insertion of the individual as a whole, over all when sensorial problems are gifts. The diagnosis of the illness is made through the comment of the classic phenotypes signals of the illness, beyond audiologic evaluation, analysis of the desoxirribonucleic acid (DNA), beyond histopathologic analysis of the hypochromics injuries and the internal ear. One is about an individual, observational study, predominantly descriptive, type case report, that objectified to tell a carrier of Syndrome of Waardenburg taken care of in a university hospital. The attendance was carried through the ambulatory level, through serial outpatient visit. One identified prematurely gray of hair, hypochromic bilateral iris, absence of dystopia canthorum, neurosensorial congenital bilateral deafness, alterations to pigment in left foot, hypoplasia nasal and dysplasia alterations in average face; index W was of 1,4951. The emotional alterations had demonstrated to behavior for times aggressive with caregiver, fact aggravated for the auditory deficiency of the patient.

Key words: Syndrome of Waardenburg, deafness, alteration to pigment.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1. EPIDEMIOLOGIA.....	13
2.2. ETIOLOGIA.....	16
2.2.1. MODELO ANIMAL DA SÍNDROME DE WAARDENBURG.....	21
2.3. CLASSIFICAÇÃO SINDRÔMICA.....	23
2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	27
2.4.1. ANOMALIAS OCULARES.....	28
2.4.2. ANOMALIA DE FACE MÉDIA.....	30
2.4.3. ANOMALIAS NOS CABELOS.....	32
2.4.4. PERDA AUDITIVA.....	33
2.4.5. HIPOCROMIA CUTÂNEA.....	35
2.4.6. DOENÇAS ASSOCIADAS.....	35
2.4.7. ASPECTOS PSICOLÓGICOS.....	38
2.4.8. PROBLEMAS COMPORTAMENTAIS.....	40
2.5. DIAGNÓSTICO.....	41

2.5.1. DIAGNÓSTICO FENOTÍPICO.....	43
2.5.2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	45
2.5.3. ÍNDICE W.....	47
2.5.4. AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA E OFTALMOLÓGICA	49
2.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	51
2.7. TRATAMENTO.....	53
2.7.1. FONOAUDIOLOGIA.....	56
2.7.2. IMPLANTE COCLEAR.....	56
2.7.3. BENEFÍCIOS DA INTERVENÇÃO PRECOCE.....	58
2.7.4. ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	58
2.7.5. SUPORTE EMOCIONAL E FINANCEIRO.....	60
2.8. PROGNÓSTICO.....	61
3.CASUÍSTICA E MÉTODO.....	62
4. RELATO DE CASO.....	64
5. DISCUSSÃO.....	71
6. CONCLUSÃO.....	77
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

8. ANEXOS..... 91

LISTA DE SÍGLAS E ABREVIATURAS

- AASI - Amplificação sonora individual
- ALPP - Fosfatase alcalina placentária
- AO - Ambos os olhos
- AP - Antero-posterior
- ASSR – Estado de equilíbrio de resposta auditiva
- BCG - Bacilo de Calmette-Guérin
- BERA – Audiometria de resposta de potenciais auditivos evocados
- dB - Decibéis
- DM2 - Diabetes mellitus tipo 2
- DNA - Ácido desoxirribonucleico
- DPOAEs – Padrões de produto de distorção de emissões otoacústicas
- DVD - *Digital video disc*
- EDN3 - Endotelina 3
- EDNRB - *Gene receptor de B-endotelina*
- G1P1A0 - Gesta 1, Parto 1, Aborto 0
- GDNF - Factor neurotrópico derivado da célula glial
- HAS - Hipertensão arterial sistêmica
- HUBFS - Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza
- IMC - Índice de Massa Corpórea
- LIBRAS - Língua Brasileira de Sinais
- MITF – Fator de transcrição associado a microftalmia
- mmHg - Milímetro de Mercúrio
- OD, OE - Olho direito, Olho esquerdo
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PAX 3 - *Paired Box 3*
- PCWH - Neuropatia desmielinizante periférica, leucodistrofia desmielinizante central, Síndrome de Waardenburg e Hirschsprung.
- RNM - Ressonância nuclear magnética
- sic - Segundo informações colhidas
- SNAI 2 - Snail homolog 2
- SOX 10 - *Sry-related HMG Box*
- SW - Síndrome de Waardenburg

1-INTRODUÇÃO

A Síndrome de Waardenburg (SW) é uma nosologia hereditária de herança autossômica dominante, na maioria dos casos, com alta expressividade e variabilidade inter e intra-familiar (TARANI et al., 2004). Caracteriza-se por surdez congênita, alterações pigmentares no tegumento e anomalias faciais (OMAR; OLIVEIRA; RIVITTI-MACHADO, 2007).

Os sinais clínicos mais frequentes da Síndrome de Waardenburg são: telecanto ou distopia *canthorum* (deslocamento lateral do canto interno do olho), sinofris, surdez congênita, base nasal proeminente e alargada, alteração na pigmentação da íris e da pele, mecha branca frontal e encanecimento precoce. Além de associações com fendas labiais e palatinas e alterações pigmentares na retina (MARTINS; YOSHIMOTO; FREITAS, 2003).

Barzzoto e Folador (2004) referem que a intensidade do quadro clínico entre os portadores da SW é variável, apresentando-se ao nascimento ou tardiamente, fato que permite classificar os portadores em quatro formas clínicas: SW Subtipo 1, Subtipo 2, Subtipo 3 e SW Subtipo 4.

O diagnóstico da doença é feito através da observação dos sinais clínicos, que podem se apresentar na forma clássica, SW subtipo 1, ou estar associados a outras características inerentes à síndrome (OMAR; OLIVEIRA; RIVITTI-MACHADO, 2007).

Os genes mutantes responsáveis por essa variedade de características da SW já foram identificados, localizados no braço longo do cromossomo 2 e curto do cromossomo 3, e estão sendo muito úteis para o diagnóstico pré-natal de casais de risco (BARZZOTO; FOLADOR, 2004).

Além de análise do ácido desoxirribonucléico (DNA) e avaliação audiológica dos portadores, recorre-se ainda a exames complementares que ajudam a elucidar melhor o diagnóstico, tais como: análise histopatológica das lesões hipocrômicas e da orelha interna (DOURMISHEV, 2007).

2-REVISÃO DE LITERATURA

2.1 - EPIDEMIOLOGIA

Petrus Johanness Waardenburg formou-se em medicina em 1911 pela Universidade de Utrecht. Em 1913, apresentou sua tese de doutorado, uma dissertação sobre a herança de várias características fisiológicas e patológicas do olho humano, sendo as doenças genéticas do olho o campo de pesquisa que lhe despertou maior interesse. Em 1932, Waardenburg sugeriu que a síndrome de Down poderia ser uma consequência de uma aberração cromossômica, fato que só foi confirmado 27 anos após sua sugestão (WNI, 2007).

Em Dezembro de 1947, no encontro da Sociedade Oftalmológica Holandesa, em Utrecht, Petrus Johannes Waardenburg apresentou o caso clínico de um alfaiate surdo-mudo, de 72 anos, que tinha distopia *canthorum* (WNI, 2007).

Em 1951, Waardenburg examinou 840 pacientes com surdez severa em cinco instituições de ensino infantil na Holanda, encontrando 12 casos de particular interesse. Os pacientes apresentavam surdez neurosensorial, distopia *canthorum*, hiperplasia da raiz nasal, sinofris, heterocromia parcial ou total da íris e mecha branca frontal (PAZ, 1999). Tais achados levaram Waardenburg a correlacionar a síndrome, até então desconhecida, com surdez congênita e defeitos da pigmentação da íris e dos cabelos encontrados naqueles pacientes (WILLIAMSON, 1980).

Wildervanck, em 1957, também na Holanda, descreveu três casos de pacientes com uma forma mista da Síndrome de Waardenburg, que apresentavam somente heterocromia da íris e severa surdez neurosensorial. Em 1959, o professor Fisch, na Suíça, relatou pela primeira vez o perfil histopatológico da Síndrome de Waardenburg, observando as seguintes características: atrofia do órgão de Corti, das estrias vasculares e dos neurônios cocleares (PAZ, 1999).

A Síndrome de Waardenburg é uma genodermatose incomum, de apresentação clínica heterogênea, caracterizada por defeitos nas estruturas derivadas da crista neural. Afeta aproximadamente um em cada 42.000 nascidos vivos, sem predileção por raça ou gênero,

sendo responsável por aproximadamente 3% das causas de surdez congênita (OMAR; OLIVEIRA; RIVITTI-MACHADO, 2007).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) existem mais de 120 milhões de pessoas no mundo com perda auditiva, sendo que 8,7 milhões têm idade variando de 0 a 19 anos, mostrando que crianças nascem surdas ou têm perda auditiva muito jovens. De acordo com dados atuais 6 em cada 1000 crianças apresentam déficit auditivo ao nascimento e que 1 em cada 1000 tornam-se deficientes auditivas antes da idade adulta. Cerca de 75% dos indivíduos com surdez geneticamente determinada não apresentam nenhuma outra característica clínica, e os restantes 25% têm síndromes reconhecidas (DA SILVA, LLERENA JR; CARDOSO, 2007).

A incidência de surdez neurosensorial profunda em crianças é de aproximadamente 1:2000 no nascimento e 6:1000 aos 18 anos de idade. Embora esse número indique que a surdez neurosensorial seja relativamente comum seu diagnóstico em crianças permanece subvalorizado (BILLINGS; KENNA, 1999).

A síndrome de Waardenburg é responsável por cerca de 2% a 5% dos casos de surdez congênita (NAYAK; ISAACSON, 2003). Waardenburg (1951) estimou que a frequência de SW fosse aproximadamente 1:42.000, com uma incidência de 1:270.000 nascimentos.

Segundo Shaefer (2008) a SW ocorre em cerca de 1:4000 nascidos vivos e em 1:10.000 à 1:20.000 na população em geral. De acordo com Choi et al., (2004) ambos os sexos são igualmente afetadas pela nosologia, que apresenta achados clínicos extremamente variáveis.

Embora a SW tenha sido descrita pela primeira vez no nordeste europeu e seja amplamente identificada na população branca, existem relatos desta doença em outros grupos étnicos, dentre eles: Japão, Tailândia, Irã, Iraque, Taiwan, Índia, Indonésia, oriente médio e duas grandes coortes familiares no Europa ocidental e sul da Ásia. Foram encontrados vinte relatos de SW em famílias do Quênia, Nigéria e África do Sul, sobretudo em populações originárias do sul da Ásia e Europa. A maior incidência foi observada em africanos do Quênia, onde se observou uma incidência de 1:20.000, quase duas vezes maior que a descrita por Waardenburg na Holanda (NAYAK; ISAACSON, 2003).

Pacientes africanos manifestam alterações pigmentares associadas à surdez com maior frequência que os caucasianos (HAGEMAN, 1978). Uma revisão sobre SW na África do Sul mostrou que portadores de SW subtipo 2 que não apresentavam surdez, permaneciam indetectáveis, embora a maioria desses pacientes apresentassem estigmas clássicos da síndrome como a mecha branca e heterocromia de íris (DE SAXE; KROMBERG; JENKINS, 1984).

Um estudo de triagem para SW realizado em uma população institucionalizada na Colômbia mostrou uma frequência total de 5,4% da SW nessa população, evidenciando um valor ligeiramente mais elevado que as observadas em outros países (TAMAYO et al., 2008).

Um estudo realizado em Istambul com 720 crianças, procedentes de instituições de ensino especializado para deficientes auditivos na Turquia, encontrou 49 crianças portadoras de SW, totalizando 6,8% do total. Todos haviam sido submetidos à avaliação médica previa para surdez, mas nenhum deles foi diagnosticado como portador de SW. Ao invés disso, todos eles foram identificados como portadores de surdez não relacionada com causa sindrômica (SILAN; ZAFER; ONDER, 2006).

A incidência da SW na população turca talvez seja maior do que em outras populações, porém a frequência real da SW em outras comunidades possa ser tão alta como a observada na Turquia, devido aos diagnósticos não realizados ou ignorados (SILAN; ZAFE; ONDER, 2006). A incidência exata da SW é difícil de ser calculada porque os relatos são frequentemente baseada em populações ou grupo étnicos específicos (KHAN, 2007).

A perda auditiva não é uma característica universal da SW, sendo considerada uma manifestação bastante variável, podendo estar ausente, ser uni ou bilateral, sendo que as perdas bilaterais são mais comuns. Cerca de 36% a 58% dos pacientes com SW subtipo 1 apresentam algum grau de deficiência auditiva. Já na SW subtipo2 a estatística chega a 87% (WANG et al., 1998). Khan (2007) ressalta que indivíduos portadores de SW têm um risco aumentado de ter ou desenvolver algum grau de surdez neurosensorial durante sua vida.

A maioria dos subtipos de SW tem padrão de transmissão autossômica dominante. Isto significa que há uma redução de 50% de chance de uma criança nascida de um pai normal e uma mãe portadora de SW vir a ter a doença. Na SW subtipo 4, porém, existe tanto forma

autossômica dominante quanto a recessiva. Além disso, novas mutações para todos os tipos de SW são possíveis. Nesses casos, as crianças podem ter nascido de pais que não têm a doença (KHAN, 2007).

2.2 - ETIOLOGIA

A Síndrome de Waardenburg é uma neurocristopatia, doença caracterizada por alterações no desenvolvimento da crista neural (BOLANDE, 1974). A associação fenotípica característica da SW resulta de problemas na proliferação, migração, sobrevivência e ou diferenciação de células derivadas da crista neural (READ; NEWTON, 1997).

Durante o desenvolvimento embrionário, as células pluripotentes da crista neural migram do tubo neural através de várias vias no embrião dando origem a diferentes tipos de células, incluindo neurônios do sistema nervoso periférico e entérico, células da glia, alguns tecidos do esqueleto craniofacial, melanócitos da pele e do ouvido interno (LE DOUARIN; KALCHEIM, 1999).

Diferentes combinações de fenótipos podem ser resultantes de diversas mutações que acabam gerando produtos gênicos que provocam profundas alterações em alguma das complexas etapas durante o desenvolvimento embrionário, sobretudo aquelas relacionadas aos defeitos na crista neural (GOENAGA et al., 1996).

As mutações genéticas que produzem a SW resultam de mudanças em um grupo específico de genes denominados genes *homeobox*, que são responsáveis pelos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário e arranjo espacial das várias partes do corpo durante esse período (MOORE; PERSAUD, 2003 apud KHAN, 2007).

Genes *homeobox* também afetam a formação e a distribuição dos melanócitos, responsáveis pela produção de melanina, pigmento responsável pela coloração da pele, olhos e cabelos. A melanina também é encontrada na estria vascular da cóclea. Ausência dessa proteína pode produzir áreas de despigmentação na pele, cabelos, olhos e perda auditiva. Várias mutações específicas de genes *homeobox* já foram identificadas (KHAN, 2007).

Steel e Bock (1983 apud KHAN, 2007) demonstraram em pesquisas utilizando modelos animais que é necessário a presença de melanócitos para o desenvolvimento normal da cóclea e do órgão de Corti. Mullaney et al. (1998), afirmam que um defeito na migração da crista neural e na síntese de melanócitos pode ser responsável pela heterocromia de íris observado na SW.

De acordo com Partington (1964 apud SUGII et al., 2000) devido a ausência de melanócitos a estria vascular é anormalmente fina e o efeito direto relacionado a tal fato é que pouco potencial endococlear pode ser gerado. Sendo responsável também pelo colapso da membrana de Reissner, levando a destruição do órgão de Corti e, conseqüentemente, aos distúrbios auditivos observados na SW.

Anomalias craniofaciais surgem de alterações no desenvolvimento do primeiro e segundo arcos branquiais, que são responsáveis pela formação das orelhas e dos ossos da face, por volta da sétima semana de desenvolvimento embrionário. Infelizmente, não existe um conceito único ou mecanismo de desenvolvimento que justifique e explique todos os achados clínicos da SW (QIN et al., 2006).

Desde o primeiro relato da síndrome foram descritos quatro subtipos de SW (1, 2, 3 e 4) baseado nas diferenças fenotípicas apresentadas pelos portadores. Tais diferenças fenotípicas foram posteriormente investigadas à luz da genética moderna, e consolidadas através da identificação de cada mutação genética presentes em cada subtipo (KHAN, 2007). A SW é autossômica dominante na maioria dos casos dos subtipos 1, 2 e 3, mas é autossômica recessiva no subtipo 4 (PARDONO et al., 2003).

A maioria dos casos de SW subtipos 1 e 3 exibem mutações no gene PAX3, localizado no cromossomo 2q. A mutação do referido gene afeta a crista neural e seus derivados tais como melanócitos, células da glia do gânglio espiral, a camada intermediária da estria vascular e gânglios colônicos (NAYAK; ISAACSON, 2003)

Mutações do gene PAX3 foram identificadas em cerca de 99% dos pacientes com SW subtipo 1. Já no SW subtipo 2 cerca de 15% dos casos são provocados por mutações no gene MITF, porém na maioria dos casos a base genética permanece desconhecida (CHOI et al., 2004).

Eventos aleatórios durante o desenvolvimento podem ser os fatores que determinam, se o portador de uma mutação PAX3 apresentará surdez congênita. Alternativamente, antecedentes genéticos e ou fatores ambientais podem estar relacionados (MORELL et al., 1997). É provável que ocorram ainda novas mutações esporádicas (FARRER; GRUNDFAST, 1992).

O gene PAX3 produz fatores de transcrição, que estão envolvidas em diversos processos celulares. É expresso no tubo neural e está envolvido no desenvolvimento cerebral, da crista neural e de seus derivados, além de participar no desenvolvimento do dermomiótomo e de parte dos somitos. Além disso, demonstrou-se que a expressão do gene MITF desempenha um importante papel na regulação e formação do músculo esquelético (RIDGEWAY; SKERJANC, 2001).

A proteína PAX3 é um fator da transcrição que participa de mecanismos fundamentais durante a embriogênese, estando relacionado com a diferenciação dos melanócitos. Mutações no gene PAX3 estão relacionadas com distúrbios na migração dos melanócitos, e por sua vez são responsáveis pelos sintomas auditivo-pigmentares que causam distúrbios na pigmentação da pele, cabelos, olhos, e da função auditiva na cóclea nos indivíduos com SW subtipo 1 (KUJAT et al., 2007).

Mutações no gene PAX3 foram identificadas em alguns pacientes com SW subtipo 1, resultando produtos gênicos ineficientes e insuficientes para a determinação de um fenótipo, fenômeno denominado haploinsuficiência (TASSABEHJI et al., 1993). Tal fato sustenta a hipótese de que a haploinsuficiência talvez seja um dos mecanismos responsáveis pelo surgimento da doença (KUJAT et al., 2007).

Destefano et al. (1998), analisaram a correlação genótipo-fenótipo em 48 famílias afetadas pela SW. Eles estudaram a relação entre o tipo de mutação e o fenótipo em 271 indivíduos e encontraram 42 mutações diferentes no gene PAX3. Kujat et al. (2007), relatam que mutações similares estão associadas às anomalias do pigmento, porém até o momento nenhuma associação significativa com a perda da auditiva foi encontrada.

Não existe uma correspondência genótipo-fenótipo muito evidente, visto que deleções envolvendo todo o gene podem originar um fenótipo semelhante ao causado por uma única

mutação em um par de bases nitrogenadas e uma mutação em uma única base podem originar fenótipos bastante diferentes (TARANI et al., 2004).

Read e Newton (1997) sugeriram que uma alteração na quantidade de proteína leva a redução da penetrância e da expressividade em alguns fenótipos da Síndrome de Waardenburg. De acordo com Sanches et al. (2002), três *loci* já foram identificados na SW subtipo 2.

Ainda não está claro o que reduz as taxas de penetrância da surdez. Melanócitos ativos estão normalmente presentes na orelha interna e podem ter uma função durante o desenvolvimento deste órgão. Uma explicação alternativa para a perda auditiva congênita é a incapacidade de células nervosas migrarem adequadamente a partir da crista neural para a orelha interna (MORELL et al., 1997).

As investigações do ponto de vista genético e molecular demonstraram que as variações fenotípicas na SW estão associadas a uma ou mais mutações em três *loci* diferentes. Elas foram descritas tanto na SW subtipo 1 como na SW subtipo 3, consideradas geneticamente diferentes, porém com base molecular comum (FARRER; GRUNDFAST, 1992).

Mutações heterozigóticas no gene MITF (microphthalmia-associated transcription factor, codificador do fator de transcrição associado à microftalmia) estão associadas à SW subtipo 2 (TAKEDA; TAKAHASHI; SHIBAHARA, 2007). Deleções no gene homozigoto SNAI 2 (encoding snail homolog 2) também foram descritas em dois pacientes com SW subtipo 2 (BONDURAND et al., 2007).

O gene SOX 10 produz fatores de transcrição chave para o desenvolvimento da crista neural. Ele é crucial para a sobrevivência e manutenção da pluripotência da migração dos progenitores da crista neural, e também influencia seu destino e diferenciação nos estágios posteriores (KELSH, 2006). O gene SOX 10 está indiretamente envolvido no surgimento de displasia campomélica, fato que pode ajudar a explicar as alterações displásicas observadas na em alguns casos de SW (WAGNER et al., 1994).

A síndrome de Waardenburg tipo 4 também é geneticamente heterogênea, sendo secundária a mutações no gene EDNRB (gene receptor B-endotelina), que codifica o receptor de endotelina B (uma proteína G acoplada a um receptor de membrana), e no gene EDN3 (endotelina-3), que codifica seu ligante, endothelin-3, ou ainda no gene SOX 10 (SELICORNI et al., 2002). Mutações heterozigóticas em outros genes podem causar doença de Hirschsprung isoladamente, comorbidade observada nesse tipo de SW (KARAMAN; ALIAGA OGLU, 2006).

O espectro fenotípico da SW subtipo 4 esta relacionado com a expressão do gene SOX10 durante o desenvolvimento cerebral embrionário e fetal humano, evidenciando que o fenótipo neurológico na síndrome de Waardenburg subtipo 4 pode correlacionar-se com mutações no gene SOX10 (TOURAINÉ et al., 2000).

A primeira caracterização de deleção do SOX10 foi descrita em um paciente com SW tipo 4. Entretanto foram encontrados pacientes portadores de SW subtipo 2 com deleção do gen SOX10, identificando um novo gene nesse subtipo e ampliando ainda mais a complexidade genética envolvida na SW (BONDURAND et al., 2007).

Mutações nos genes EDN3, EDNRB e SOX10 foram observadas na SW subtipo 4. Entretanto, nem todos os casos são explicados a nível molecular, o que aumenta a possibilidade de que outras mutações estejam envolvidas ou que algumas mutações em genes conhecidos não foram identificadas pelos métodos genotípicos utilizados atualmente (ibid).

Na SW tipo 1 a mutação está quase sempre localizada na região distal do braço longo do cromossomo 2q, ocorrendo inversão do segmento terminal, na região 2q35-q37 de origem paterna. Próximo a esse ponto de quebra também são encontrados outros marcadores genéticos, como fosfatase alcalina placentária (ALPP), fibronectina I, cópia do segmento DNA e colágeno IV, que eventualmente são utilizados como marcadores diagnósticos (FARRER; GRUNDFAST, 1992).

O colágeno e as fibronectinas constituintes da matriz extracelular ligadas ao cromossomo 2q são também sabidamente influenciados pela migração das neurocélulas e, se alterados, podem produzir fenótipos da SW subtipo 1 (ASHER JR; MORRELL; FRIEDMAN, 1991).

Estudos em gêmeos monozigóticos demonstram uma concordância impressionante, indicando uma base genética para as variações fenotípicas observadas na SW (PANDYA et al., 1996). Modificações genéticas e fatores ambientais podem influenciar a severidade de um fenótipo. A presença de certas mutações no interior de alguns genes também tem um papel importante na expressividade variável na SW subtipo1 (MORELL et al., 1997).

A interação das bases moleculares entre os genes PAX3, SOX10, e MITF durante o desenvolvimento podem explicar as anomalias auditivo-pigmentares que são comuns às diversas formas de SW (RIDGEWAY; SKERJANC, 2001). Tanto heterozigose quanto homozigose de mutações no gene PAX3 foram observadas em casos de SW subtipo 3 (NCBI, 2008).

Um estudo realizado por Watanabe, em 1998, mostrou que PAX3 ativa o promotor MITF. Mutações no gene PAX3, portanto, poderiam afetar a regulação dos genes MITF, levando a anormalidades na diferenciação dos melanócitos (KARAMAN; ALIAGAOGLU, 2006).

A caracterização molecular de quatro gerações em 34 indivíduos membros de uma família chinesa identificou uma mutação nova no gene PAX3 em 22 membros afetados pela SW subtipo 1. A mutação observada nesta família evidencia a heterogeneidade fenotípica da SW, além de ampliar a análise da interação gênica presente na síndrome (QIN et al., 2006).

Os mecanismos genéticos envolvidos nas doenças que derivam de defeitos do tubo neural ainda permanecem desconhecidos. Sabe-se que tais defeitos resultam de interações entre múltiplos genes e fatores ambientais (KUJAT et al., 2007). Entender como os genes defeituosos interagem com genes normais, fatores transcrições, e com os fatores neurotróficos durante o desenvolvimento normal da crista neural oferece a promessa da introspecção na patogênese das neurocristopatias (GALASSO et al., 2007).

2.2.1 - O MODELO ANIMAL DA SÍNDROME DE WAARDENBURG

As funções dos genes envolvidos na SW estão evolutivamente preservadas em camundogos ortólogos (animais que apresentam genes homólogos que divergiram devido à especiação). Algumas mutações espontâneas que ocorrem nos genes desses animais exibem

fenótipos semelhante aos observados na SW gerando animais com alterações pigmentares, microftalmia e megacólon dominante (MATERA, 2007).

Camundongos homozigotos para os alelos EDNRB exibem hipopigmentação com extensas manchas pigmentadas em seu quarto traseiro. Além disso, muitos apresentam letalidade precoce, por apresentarem megacólon, decorrente de agangliogênese entéricas distais, similar a apresentação fenotípica da SW subtipo 4 (ibid).

A descoberta desses genes, uma novidade entre humanos e camundongos com alelos mutantes EDN3, deu condições para que novas informações funcionais sobre a doença fossem descobertas, demonstrando dessa forma o poder mutagênico de certos grupos gênicos e dessa forma gerar novos modelos animais de doenças humanas com a finalidade de expandir o espectro de análise das mesmas (ibid).

Em animais existe uma família de genes responsável pela ocorrência de uma síndrome semelhante à SW, eles constituem os genes PAX, e um deles, o PAX3 é o *locus* das mutações, localizado no cromossomo 1 do camundongo. Esse gene codifica um fator de transcrição que se expressa nos precursores embrionários da crista neural, explicando a variedade de manifestações e a diversidade de sistemas atingidos pela síndrome (GOENAGA et al., 1996).

O gene PAX3 afeta o crescimento de membros em ratos e mutações nesse gene podem explicar as anomalias nos membros superiores nos paciente portadores de SW tipo 3. Mais de 50 mutações que levam à SW subtipo 1 já foram descritas (NAYAK; ISAACSON, 2003).

Novas mutações ocorrem em uma taxa estimada de 4/1.000.000 gametas (TARANI et al., 2004). Galasso et al. (2007), relataram que mutações no intron 6 do gene MITF do hamster provocam despigmentação, microftalmia, osteopetrose e desordens neurológicas em ratos, criando um novo modelo animal para a SW subtipo 2.

O gene MITF regula a diferenciação dos melanócitos. Inserções transgênicas no *locus* da microftalmia em ratos, produzem animais com mancha branca, surdez e microftalmia. Mutações semelhantes são encontradas em seres humanos portadores de SW subtipo 2. O homólogo do gene PAX3 em ratos é responsável por neurocristopatias que se expressam

como surdez neurossensorial, anomalias pigmentares, malformações dos ossos da face e megacólon (TAKEDA, TAKAHASHI, SHIBAHARA, 2007).

2.3-CLASSIFICAÇÃO SINDRÔMICA

Desde a primeira publicação da Síndrome de Waardenburg, quatro tipos diferentes foram identificados com base em descrições fenotípicas baseadas nas manifestações clínicas apresentadas pelos doentes (KHAN, 2007).

A SW subtipo 1 é uma doença de herança autossômica dominante com penetrância e expressividade variável, e uma incidência de 1:45.000 na Europa. Mutações no gene PAX3 são responsáveis pelo fenótipo clínico que varia desde características faciais suaves às malformações severas, que são passíveis de ser detectáveis no diagnóstico pré-natal (KUJAT et al., 2007).

Os portadores da SW subtipo 1, também conhecida como forma clássica, apresentam fácies característica determinada pela: distopia *canthorum*, base nasal proeminente e alargada, marcada hipoplasia dos ossos nasais e maxila encurtada. Observam-se os transtornos pigmentares da pele e dos pêlos. Surdez uni ou bilateral é mencionada em proporção que varia de 17 a 40% dos casos. A hetero ou isocromia da íris afeta aproximadamente 20% dos casos (OMAR; OLIVEIRA; RIVITTI-MACHADO, 2007).

Os efeitos pleiotrópicos da SW subtipo 1 incluem ainda anormalidades óticas e alterações no sistema esquelético, particularmente na estrutura da face. É responsável por aproximadamente 2% de surdez congênita. Cerca de 98% dos portadores da SW subtipo 1 apresentam distopia *canthorum*, enquanto somente 25% tem algum prejuízo auditivo (ASHER JR.; MORELL; FRIEDMAN, 1991).

Na SW subtipo 2 a ausência da distopia *canthorum* constitui a principal diferença com o subtipo 1, além de maior frequência de surdez neurossensorial e presença de heterocromia da íris, manifestações observadas em aproximadamente metade dos pacientes (TAGRA et al., 2006). Surdez neurossensorial e heterocromia de íris são os indicadores mais importantes e

mais comuns desse subtipo. Outras manifestações clínicas, tais como topete branco e manchas brancas são mais freqüente no subtipo 1 (PANDYA et al., 1996).

A SW subtipo 2 é ainda dividida em dois subtipos, A e B, que se diferenciam quanto ao tipo de padrão de herança e ao *loci* gênico específico (GALASSO et al., 2007). A SW subtipo 2A é causado por mutações, localizadas no cromossomo 3, já na SW subtipo 2B o gene está localizado no cromossomo 1. Testes moleculares para SW subtipo 2A só está disponível para estudos científicos. Até agora, apenas 10 a 20% das pessoas com provável SW tipo 2A foram identificadas como portadoras de mutações no gene MITF (JUTRAS et al., 2003).

Omar, Oliveira e Rivitti-Machado (2007), ressaltam também diferenças clínicas relevantes entre os dois tipos de SW subtipo 2. O tipo 2A está associado a manifestações sistêmicas (agenesia de vagina, útero e anexos, espinha bífida, mielomeningocele e rabdomiossarcoma, entre outros) enquanto o tipo 2B caracteriza-se por máculas hipocrômicas, heterocromia de íris, poliose de supercílios e cílios associados à canície precoce.

A SW subtipo 3, também conhecida como Klein-Waardenburg, é a associação do fenótipo do subtipo 1, comprometimento neurológico e malformações musculoesqueléticas, principalmente das extremidades (OMAR; OLIVEIRA; RIVITTI-MACHADO, 2007).

A SW tipo 3 também passou a ser chamada de Klein-Waardenburg depois que David Klein auxiliou Petrus J. Waardenburg a compreender a síndrome apresentando-lhe um paciente com uma severa anomalia musculoesquelética, assim como, evidências das características pigmentares comuns à SW (READ; NEWTON, 1997) e por isto a síndrome tem recebido algumas vezes a sinonímia de Klein-Waardenburg (REED et al., 1967).

Alguns pesquisadores consideram que a SW subtipo 3 seja uma variação do subtipo 1 (KHAN, 2007). De acordo com Bondurand et al. (2007), o subtipo 3 é uma apresentação extrema do subtipo 1 associada a hipoplasia muscular de membros, além de apresentar mutações heterozigóticas ou homozigóticas no gene PAX3, o mesmo gene causador do subtipo 1. Tarani et al. (2004) ressaltam as anomalias dos membros na SW subtipo 3 caracterizando sindactilia, contraturas da musculatura flexora das mãos e fusão dos ossos cárpicos.

Indivíduos com SW subtipo 3 podem apresentar uma ou todas características fenotípicas da SW subtipo 1. Membros superiores hipoplásicos, pequenas contraturas dos cotovelos ou nos dedos podem ocorrer esporadicamente nesses pacientes. Perda auditiva profunda, e despigmentação ocorrem com frequência nos portadores deste subtipo (KHAN, 2007).

No subtipo 4 encontra-se a associação da SW subtipo 2 com o megacólon agangliônico congênito (OMAR; OLIVEIRA; RIVITTI-MACHADO, 2007). Shah et al.,(1981) descreveram a tríade: canície precoce, alteração da pigmentação da íris e Doença de Hirschsprung de segmento longo. Tal apresentação foi denominada de Síndrome de Shah-Waardenburg ou Waardenburg-Hirschsprung. A causa dessa variante da SW está relacionada com malformações congênitas envolvendo alguns derivados da crista neural (GUPTA et al., 2002).

A SW subtipo 4 ocorre tanto isoladamente quanto em grupos familiares e estão associadas com consangüinidade (KHAN, 2007). Essa variante é tão rara que até o ano de 2002, na literatura inglesa só haviam sido publicados apenas 48 casos da SW subtipo 4 (SARIN; MANCHANDA, 2006).

O padrão de herança da SW 4 é complexo e envolve vários genes. Diferentes estudos genéticos já identificaram os genes 6 HD gen-RET protooncogene, EDN3, gene receptor de B-endorfina, fator neurotrópico derivado da célula glial (GDNF), entre outros. Alterações nesses genes provavelmente levam a defeitos na migração dos integrantes da crista neural (GUPTA et al., 2002).

Portadores de SW subtipo 4 podem exibir algumas ou todas as características dos indivíduos com SW subtipo 2 associados à doença de Hirschsprung. Esta condição se manifesta geralmente logo após o nascimento, e pode ser fatal, portanto a SW subtipo 4 é considerada um síndrome potencialmente letal (KHAN, 2007).

O diagnóstico da SW subtipo 4 nem sempre é uma tarefa fácil, devendo-se suspeitar da doença em recém-nascidos que apresentem obstrução intestinal parcial, surdez aparente, albinismo parcial e pigmentação anormal da íris (GUPTA et al., 2002).

Crianças que nascem com SW subtipo 4 desenvolvem um cólon alargado, constipação crônica, e insuficiência de crescimento. Em alguns casos pode haver evolução para abdômen agudo e se não for diagnosticada e tratada imediatamente, pode haver infecção intestinal, ruptura do cólon e até mesmo morte (KHAN, 2007).

Embora a SW subtipo 4 seja uma condição séria e por vezes letal, os doentes são geralmente capazes de viver normalmente após a cirurgia corretiva. Dependendo do desfecho do tratamento o paciente pode necessitar de dietas especiais e alimentação por sonda e monitorização da constipação, diarreia e ou infecção (ibd).

Embora a SW subtipo 1 e SW subtipo 3 sejam fenotipicamente similares, elas podem resultar de mais de 40 tipos de diferentes mutações no cromossomo 2 (NANCE, 2003 apud KHAN, 2007).

A SW subtipo 2 e 4 tem fenótipos similares ao subtipo 1 e 3, mas com algumas diferenças: nem o SW subtipo 2 nem o subtipo 4 possuem distopia *canthorum* ou anomalias musculoesqueléticas. A SW subtipo 2 pode ter albinismo ocular como uma característica fenotípica, enquanto a SW subtipo 4 está associada à doença de Hirschsprung (KHAN, 2007).

Em 1961, Waardenburg et al. descreveram três crianças afetadas com uma nova síndrome caracterizada por anoftalmia/microftalmia mono ou bilateral e anormalidades em membros, sobretudo nos pés. Tal síndrome recebeu posteriormente a denominação de Síndrome de Waardenburg Oftalmo-Acromélica, uma desordem autossômica recessiva congênita muito rara, porém com uma maior prevalência em pais consangüíneos (GARAVELLI et al., 2006). Cerca de 30 casos foram publicados desde a sua primeira descrição na literatura médica (TEKIN et al., 2000).

Uma maneira acurada e rigorosa de distinguir os diferentes subtipos de Síndrome de Waardenburg é através da genotipagem. Conhecer o subtipo específico de SW ajuda no aconselhamento clínico dos pacientes sobre o prognóstico da perda auditiva e os cuidados de saúde já que os diferentes subtipos de SW apresentam diferentes padrões de herança (KHAN, 2007).

É fundamental entender as grandes diferenças entre os tipos de SW, porque estas diferenças influenciarão no prognóstico e no desenvolvimento de planos de tratamento. A SW subtipo 2 e SW subtipo 4 são muito graves, às vezes letais (ibid).

VARIANTES DE SÍNDROME DE WAARDENBURG			
TIPO	HERANÇA E LOCALIZAÇÃO	FENÓTIPO AUDITIVO	DOENÇAS ASSOCIADAS
Tipo 1	Autossômica dominante, 2q35	Perda auditiva congênita <u>neurosensorial</u> variável	<u>Anormalidades</u> craniofaciais, incluindo distopia <u>canthorum</u> e Anormalidades pigmentares
Tipo 2	Autossômica dominante, 3p14.1-p12.3	Perda auditiva congênita <u>neurosensorial</u> variável, pode ser progressiva	<u>Anormalidades</u> craniofaciais, sem distopia <u>canthorum</u> e Anormalidades pigmentares
Tipo 2 Com albinismo ocular	Autossômica <u>digenética</u> , 3p14.1-p12.3; 11q14-q21	Perda auditiva <u>neurosensorial</u> progressiva	Albinismo ocular
Tipo 3 (Klein-Waardenburg)	Autossômica dominante, 2q35	Perda auditiva <u>neurosensorial</u>	<u>Anormalidades</u> craniofaciais, incluindo distopia <u>canthorum</u> , Anormalidades pigmentares e Musculoesqueléticas
Tipo 4 (Shah-Waardenburg)	Autossômica recessiva, 20q13.2-q13.3	Perda auditiva <u>neurosensorial</u>	<u>Anormalidades</u> craniofaciais, sem distopia <u>canthorum</u> e Anormalidades pigmentares, doença de <u>Hirschsprung</u>

Fonte: Adaptado de *Ann Otol Rhinol Laryngol*, vol 112:817-20, 2003.

Figura 1: variantes de Síndrome de Waardenburg

2.4 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínica gerais da SW aparecem na maioria dos subtipos, existindo variação fenotípica entre eles. Os sintomas da SW incluem perda auditiva, anomalias faciais e distribuição anormal do pigmento da pele, cabelo, olhos, e na estria vascular. Outras características menos comuns podem ser observadas como presença de alterações musculoesqueléticas e associação com cólon agangliônico (KHAN, 2007).

A SW é caracterizada clinicamente pela associação de dismorfismo craniofacial, defeitos de pigmentação e surdez neurosensorial congênita severa. O dismorfismo craniofacial mais comumente observado inclui distopia canthorum, raiz nasal alta e alargada, hipoplasia da asa nasal, distopia lacrimal inferior e sinofris (PARDONO et al., 2003).

Khan (2007) ressalta que os portadores Síndrome de Waardenburg geralmente possuem habilidades cognitivas normais. E o pressuposto de que o portador de alguma síndrome apresente algum atraso do desenvolvimento ou retardo mental deve ser afastado quando se observa o fenótipo de SW.

Nem todo portador de SW exhibe todas as características fenotípicas da doença (KHAN, 2007). Mullaney et al. (1998) descrevem a heterogeneidade característica da SW em uma grande família em que alguns membros manifestaram heterocromia, e hipopigmentação sem sinofris, distopia *canthorum* ou surdez, enquanto outros membros tiveram a síndrome completa, inclusive com surdez.

Os sinais e sintomas clínicos da SW subtipo 1 e subtipo 2 são semelhantes, mas a ocorrência da distopia *canthorum* é descrita apenas nos paciente com SW subtipo 1. As outras características têm frequências contrastantes em ambas às formas, especialmente distúrbios de pigmentação da íris e de cabelo e surdez. A penetrância dessa última característica é mais elevada na segunda variante da SW (PARDONO et al., 2003).

2.4.1 - ANOMALIAS OCULARES

As anomalias oculares são comuns na SW. Estas são geralmente anomalias na aparência ocular, com visão preservada. A maioria dos indivíduos portadores de SW tem visão normal, embora ambliopia e estrabismo às vezes estejam presentes. Base nasal larga e achatada e distopia *canthorum* fazem o portador parecer ter estrabismo (KHAN, 2007). São observados anomalias na coloração de fundo do olho e da íris, além de catarata bilateral congênita associada aos estigmas da SW (MULLANEY et al., 1998).

As duas anomalias oculares mais significantes são heterocromia de íris e olhos azuis brilhantes. Pessoas com heterocromia de íris podem ter olhos de cor diferente, ou apresentar um olho significativamente mais escuro que o outro (KHAN, 2007). Hiposocromia bilateral da íris tem ocorrência de 14,9% a 42% dos casos (HAGEMAN; DELLEMAN, 1977).

Embora a fotofobia não seja uma característica da síndrome de Waardenburg, indivíduos afetados que possuem olhos azuis são frequentemente fotofóbicos e experimentam desconforto quando seus olhos são expostos a forte luz (KHAN, 2007).

A heterocromia de íris se manifesta após o nascimento ou pode ocorrer mudança na pigmentação da íris com o decorrer da vida. Essa característica pode ser tão sutil que, às vezes, só é observada em determinadas condições de iluminação, ou quando o paciente está usando roupas cuja cor se aproxima da cor dos olhos. Vale lembrar que heterocromia pode ser causada por outras condições além da SW (KHAN, 2007).



Fonte: Waardenburg Syndrome. A Volume in the Genetic Syndromes and Communication Disorders Series. Plural Publishing Inc. San Diego, Oxford, Brisbane, pag. 18, 2007.

Figura 2: Formas de heterocromia de íris. A: heterocromia de íris total; B, C e D heterocromia de íris em pacientes com variados graus de alterações na pigmentação ocular.

Heterocromia de íris ocorre frequentemente na SW subtipo 2 e subtipo 4, com uma taxa de ocorrência de 47% dos pacientes com SW tipo 2 (DOURMISHEV et al., 1999). Na SW subtipo 1 e subtipo 3 o aparecimento de heterocromia íris é semelhante (KHAN, 2007).

Olhos azuis brilhantes também é uma característica da SW. Esta cor de olho é muito bonita e não costuma estar associada como um sinal de uma síndrome genética, pelo menos pelos membros da família de pessoas com olhos azuis. A combinação dessa característica com encanecimento precoce sugerem SW (KHAN, 2007).

Vale lembrar que olhos azuis são características de muitas outras síndromes, além da SW, assim como é comum em certos grupos étnicos. Muitas síndromes genéticas e condições clínicas têm olho azul como característica fenotípica, tais como: síndrome de Angelman, Síndrome do X frágil, síndrome de Prader-Willi e albinismo (ibid).

No exame oftalmológico desses pacientes, são descritas ainda alterações pigmentares retinianas em correspondência com as variações de coloração da íris. Esta, total ou parcialmente hipocrômicas, associa-se de modo característico ao fundo de olho hipopigmentado ou albinóide, enquanto a íris castanha é acompanhada de fundo de olho normopigmentado. É importante lembrar que a SW é uma das poucas causas de íris azul em raças não brancas (GIMENEZ et al., 1994).

2.4.2 - ANOMALIA DE FACE MÉDIA

A face média se estende das sobrancelhas ao lábio superior e é um local comum para as anomalias da SW subtipos 1 e 3. Estas anomalias incluem diminuição do osso nasal e do comprimento da depressão infranasal (fossa de Bruce), e distopia *canthorum* (KHAN, 2007).

Os ossos da ponte nasal são largos e achatados e a pele que os apóia produz ao longo do canto interno dos olhos dobras epicânticas (KHAN, 2007). Os cantos internos dos olhos (*canthi*) são deslocados lateralmente, e a pele da ponte nasal produz uma prega epicântica proeminente, dando ao paciente a falsa aparência de estrabismo, causada pelas pregas de pele que recobrem os cantos internos de ambos os olhos. Esta condição é chamada distopia *canthorum* (READ; NEWTON, 1997).

A distopia *canthorum* é descrita classicamente como um aumento da distância ocular intercantal interna com manutenção das distâncias interpupilar e intercantal externa (PARDONO et al., 2003).

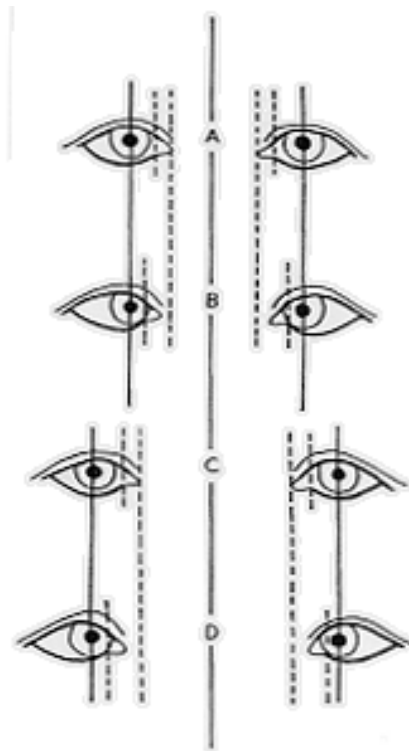
A prega epicântica também aparece em etnias asiáticas e indígenas. Distopia *canthorum* não é uma característica facial normal para um indivíduo de qualquer raça. A observação da distância ao olho nu pode ser enganosa. O melhor é utilizar medidas oculares para determinar se a distopia *canthorum* está presente e para determinar se as dobras epicânticas são uma anomalia ou mais um indicador da doença (KHAN, 2007).

A distopia *canthorum* é o achado clínico mais freqüente da SW subtipo 1. Essa alteração dos cantos internos dos olhos e dos pontos lacrimais dá a falsa impressão de hipertelorismo, pela diminuição horizontal da fenda palpebral. Pode estar associada à drenagem lacrimal deficiente, com epífora, e predispor à dacriocistite e à conjuntivite. (ANTUNES; ANTUNES NETO; MATTAR, 1988).

A hipoplasia bilateral da íris leva a uma hipoisocromia, o que deve ser diferenciado dos olhos azuis normais pelo exame oftalmológico. Esta condição tem sido encontrada em pacientes negros e índios (REED et al., 1967).

A hiperplasia da porção medial das sobrancelhas e o alargamento e proeminência da raiz nasal são alterações que comumente se associam. A presença de mandíbula protuberante e angular, lábios em forma de “arco de cupido” e nariz típico, com alas pequenas, narinas fechadas e extremidade arredondada, tornam o aspecto facial mais característico (ANTUNES; ANTUNES NETO; MATTAR, 1988).

O termo distopia *canthorum* foi empregado por Waardenburg para descrever o aumento da distância entre os cantos internos das pálpebras acompanhado pelo correspondente distanciamento entre os pontos lacrimais inferiores, enquanto as distâncias interpupilares e entre os cantos externos permanecem normais. Isto resulta em diminuição da fenda palpebral na direção horizontal (blefarofimose), com redução da visibilidade medial da esclera, o que dá a falsa impressão de tratar-se de um hipertelorismo (deslocamento lateral dos olhos). O deslocamento do ponto lacrimal inferior pode estar associado a uma drenagem lacrimal insuficiente, o que se constitui em queixa freqüente dos pacientes (ibid).



(A) Distância interocular normal. (B) Telecanto primário. Os cantos internos estão afastados, embora os cantos externos estejam normalmente espaçados. Note a linha vertical que passa através do ponto lacrimal. (C) Hipertelorismo ocular verdadeiro. Ambos os cantos oculares, interno e externo estão anormalmente afastados. (D) Hipertelorismo ocular verdadeiro com telecanto secundário.

Fonte: adaptado de <http://www.hopkinsmedicine.org/craniofacial/Physician/GrowthChartsTelecanthus.cfm>, em 08/08/08.

Figura 3: Telecanto primário, telecanto secundário e hipertelorismo.

A incidência de distopia *canthorum* em doentes com SW tem variado de 41,2% a 99% (REED et al., 1967). Os pacientes com distopia *canthorum* freqüentemente exibem notáveis defeitos de pigmentação da íris (heterocromia total ou parcial e uma hipoisocromia azul brilhante da íris), manchas hipopigmentares na pele, e albinismo parcial nos cabelos (PARDONO et al., 2003).

Ossos da face média dos pacientes com SW subtipo 1 e 3 podem ser incompletamente formados ou menores do que o normal. O zigomático é freqüentemente menor do que o normal, dando aos pacientes a aparência de uma face achatada no perfil (ibd).

2.4.3 - ANOMALIAS NOS CABELOS

O pigmento está normalmente presente em toda extensão do cabelo do indivíduo normal. Falta de pigmento ou perda precoce de pigmento no cabelo da cabeça, é característica de várias síndromes incluindo a SW. Alguns indivíduos com SW têm uma única faixa de cabelos brancos acima de sua testa; outros podem ter uma área pequena despigmentada de cabelo em outra parte da cabeça, incluindo as pestanas e costeletas. Tais áreas podem estar presentes desde o nascimento ou podem se desenvolver mais tarde na vida (KHAN, 2007).

A mecha branca frontal, bem evidente ou se constituindo apenas de alguns fios, pode ser marcante ao nascimento e se tornar menos proeminente com a idade, ou preceder o encanecimento precoce (WAARDENBURG, 1951).

A presença de pêlos acrômicos nos cílios, supercílios, barba ou em placas espalhadas pelo corpo tem sido freqüentemente descrita nos portadores de SW (DE SAXE; KROMBERG; JENKINS, 1984).

Existem dois tipos de distúrbios pigmentares de cabelo na SW: mecha branca e encanecimento precoce do couro cabeludo e dos pêlos das sobrancelhas e cílios. A mecha branca é observada em 17% a 58,4% dos casos, e o encanecimento precoce em 7% dos casos (HAGEMAN; DELLEMAN, 1977).

2.4.4 - PERDA AUDITIVA

A perda auditiva neurosensorial é uma característica invisível da SW e pode ser a única manifestação clínica. Perdas auditivas podem estar associadas a outras características fenotípicas da síndrome e variar quanto à ocorrência, localização e o grau (KHAN, 2007).

A SW é uma causa de perda auditiva e representa aproximadamente 2 % das causas de surdez congênita (PARTINGTON, 1964). Relatos recentes sugerem que indivíduos com SW subtipo 1 tem entre 20 e 25% de ocorrência de perda auditiva em uma ou ambas as orelhas, ao passo que no SW subtipo 2 tem uma ocorrência de 50% (ARNOS; PANDYA, 2004 apud KHAN, 2007).

Várias estimativas de ocorrência de perda auditiva neurosensorial na SW subtipo 1 têm sido relatados (KEATS, 2002). Nayak e Isaacson (2003) estimam 36 a 58% de surdez

nos portadores de SW subtipo 1, já Arnos e Pandaya (2004 apud KHAN, 2007) 20 a 25 %. A perda pode ser uni ou bilateral e progredir com o passar do tempo (KHAN, 2007).

Recentemente, a perda auditiva associada à SW tem recebido grande atenção. Ela ocorre em cerca de 58% dos pacientes com SW subtipo 1 e 78% dos portadores do subtipo 2, podendo ser uni ou bilateral e variar em sua severidade. Surdez neurossensorial severa bilateral é o tipo mais comum de deficiência auditiva observada nesses pacientes (LIU; NEWTON; READ, 1995). Oysu, Baserer e Tinaz (2000) relataram surdez neurossensorial em 42% dos paciente com SW subtipo 1 e 73% dos pacientes com subtipo 2.

A incidência de perda auditiva neurossensorial no subtipo 2 é bastante variada na literatura; Dourmishev et al. (1999) relatam 77%, enquanto Griffith e Friedman (2002 apud KHAN, 2007) 87% . Já Arnos e Pandya (2004) afirmam que a surdez ocorre em 50% dos indivíduos com SW subtipo 2. Essa acentuada variabilidade na incidência de perda auditiva relatada ocorre porque algumas estudos incluem perdas auditivas neurossensorial leve e moderada em seus relatos, enquanto outros apenas a incidência de surdez neurossensorial grave e profunda (KHAN, 2007).

Surdez congênita é clinicamente um dos sintomas mais graves da SW, sendo mais comum no subtipo 2 cursando geralmente com envolvimento bilateral. Deficiência auditiva pode ser explicada pela falta de melanócitos na estria vascular da cóclea (HAGEMAN; DELLEMAN, 1977). Exame histopatológico das orelhas internas das pessoas com SW mostra ausência de órgãos de Corti, atrofia do gânglio espinhal e reduzido número de fibras nervosas (KARAMAN; ALIAGAOGLU, 2006).

O comprometimento auditivo na SW compreende aplasia do canal posterior, displasia do canal semicircular e ausência do canal semicircular lateral (HIGASHI; MATSUKI; SARASHIMA, 1992). Podem surgir também deficiências na constituição do conduto endolinfático, atrofia do gânglio e do nervo coclear (GIMENEZ et al., 1994).

Os investigadores especulam que a migração anormal de melanócitos pode ser responsável pela perda de audição no indivíduo com SW (TORIELLO; REARDON; GORLIN, 2004 apud KHAN, 2007). Outros creditam aos defeitos na migração de células nervosas (DENLI et al., 2004).

2.4.5 - HIPOCROMIA CUTÂNEA

Anormalidades cutâneas incluem manchas acrômicas e máculas hiperpigmentadas sendo observadas em 8,3% a 50% do pacientes (HAGEMAN; DELLEMAN, 1977). Em cerca de 10% dos indivíduos afetados ocorre apenas despigmentação cutânea (GONTIJO et al., 1996).

A pele sob a mecha branca pode ser vitiligóide e máculas despigmentadas em graus variados são vistas em outros locais, preferencialmente na região frontal, face anterior do tronco e extremidades dos membros. Esta anomalia da pigmentação envolvendo pele e pelos é considerada uma forma de albinismo parcial (SEIDENARI; GIANNETTI; DI SILVERIO, 1979).

À microscopia eletrônica é possível identificar na pele despigmentada redução do número e ausência de melanócitos, além de anormalidades citoplasmáticas e presença de melanócitos normais e anormais na pele normopigmentada (MOSHER et al., 1979).

Embora as características clínicas da SW sejam semelhantes nos mais variados grupos populacionais do mundo, as anormalidades de pigmentação, como grandes áreas de aspecto vitiligóide e íris de coloração azulada são acentuadas na população negra, sobretudo nos afro-americanos (NAYAK; ISAACSON, 2003).

2.4.6 - DOENÇAS ASSOCIADAS

Entre os achados de ocorrência menos freqüentes associados à SW são descritos: doença de Hirschprung, anomalia de Sprengel, espinha bífida, fenda labial ou palatina, defeitos de membros, melanoma, anomalias cardíacas congênitas, alterações da função vestibular, mandíbula proeminente, implantação baixa dos cabelos, alterações periodontais, astigmatismo, catarata, microftalmia, anoftalmia, ptose palpebral, crânio pequeno, lábio inferior espesso, “arco de Cupido” no lábio superior, déficit estatural relativo e debilidade mental ocasional (GRUNDGAST; SAN AGUSTÍN, 1992).

Fendas labiais e palatinas às vezes estão associadas à SW. Embora as causas de fenda labial e palatina não sejam bem compreendidas, sabe-se que essas duas condições resultam de

erros de desenvolvimento durante a quinta e oitava semana intra-uterina, período em que as estruturas da face e da cavidade oral começam a se fundir e a se formar (KHAN, 2007).

Indivíduos com fenda labial ou palatina e surdez apresentam risco aumentado para problemas de comunicação como atraso de linguagem. Crianças com lábio ou fenda palatina podem se beneficiar com o tratamento cirúrgico craniofacial precoce, evitando assim o surgimento de problemas de comunicação relacionada à anomalia facial (ibid).

Existem relatos de espinha bífida em pelo menos quatro pacientes com síndrome de Waardenburg. Recentemente foi publicado o primeiro caso de um paciente com mielomeningocele e síndrome de Waardenburg, sugerindo que o rastreio pré-natal de mielomeningocele deva ser feito caso o conceito apresente risco de desenvolver SW. Estes achados sugerem que a associação dessas doenças podem ser mais do que uma simples hipótese de ocorrência (CHATKUP; JOHNSON, 1993).

Segundo Khan (2007) alterações oculares não relacionadas com a SW podem estar presentes. Stevens (1970) relata a ocorrência de *Lenticonus Anterior*, situação até então fortemente associada à Síndrome de Alport, em um portador de Síndrome de Waardenburg que apresentava surdez congênita e queixa de deterioração da acuidade visual bilateral progressiva.

Gupta e Aggarwal (2000) relataram um caso de SW e glaucoma de ângulo aberto em um paciente indiano, levantando a hipótese de associação entre as duas nosologias, ou de que a segunda possa ser uma manifestação na primeira.

Assis e Macedo (1994) relatam dois casos de SW em Belém- Pará, pertencentes a uma mesma família, pai e filho, ambos com queixa de dificuldade auditiva, associados aos estigmas clássicos de SW, sendo encontrado em um dos pacientes a associação de SW e Amiloidose de pele, fato até então não descrito na literatura.

Outras características têm sido observadas e acrescidas ao quadro clínico por outros autores, como aspecto facial peculiar e alterações pigmentares retinianas, além da associação com anomalias gastrointestinais como a doença de Hirschsprung e atresias do tubo digestivo (ANTUNES; ANTUNES NETO; MATTAR, 1988).

Jutras et al. (2003) relataram sobre dois irmãos com história familiar de síndrome de Waardenburg que apresentavam o perfil audiológico corresponde a de uma neuropatia auditiva. É o primeiro estudo a relatar indivíduos com SW e funcionamento normal da cóclea (especialmente as células ciliadas externas), mas anormal da parte retrococlear do sistema auditivo.

Touraine et al. (2000) relataram três pacientes portadores de SW subtipo 4, heterozigotos para uma mutação do gene SOX10, com um fenótipo ainda não relatado, caracterizado por retardo do crescimento, comprometimento neurológico dos sistemas nervosos central e autónomo e, ocasionalmente, hipotonia neonatal e artrogripose.

Já foram descritos alguns achados associados à SW como anormalidades neurológicas, incluindo: distonia, rigidez muscular, neuropatia periférica, neuropatia por desmielinização; defeitos congênitos do coração e hamartoma hipotalâmico (BASPINAR et al., 2006).

Recentemente foi descrita uma família em que três indivíduos possuíam características fenotípicas, até então nunca descritas, tais como tremor essencial da cabeça, anormalidades pigmentares e perda auditiva. Estudos de análise genética desses doentes sugerem que pode se tratar de uma variável desconhecida da SW (KARMODY; BLEVINS; LALWANI, 2005).

Anomalias geniturinárias, dismorfismo facial e defeitos vertebrais foram observados em pacientes com SW subtipo 1 (KUJAT et al., 2007), embora anomalias renais não façam parte do amplo espectro fenotípico da SW (KHAN, 2007); Ekinci et al. (2005) relatam três casos de portadores de Síndrome de Waardenburg e anormalidades renais. Baspinar et al. (2006) relataram um caso de cardiomiopatia dilatada associada à SW.

Tais ocorrências representam variedades que fogem à apresentação clássica da doença mostrando, portanto, que essas anormalidades poderiam ser consideradas no largo espectro da SW (EKINCI et al., 2005).

Anofthalmia é uma condição extremamente rara que é às vezes encontrada em indivíduos SW subtipo 3. Acredita-se que a consangüinidade seja responsável pela elevada incidência desta síndrome na Turquia (SUYUGUL et al., 1996).

Le Merrer et al. (1988) relataram síndrome acromélica-oftálmica em indivíduos que tinha SW associada com anomalias oculares, microftalmia e anoftalmia (ausência dos olhos), e campodactilia (malformação que consiste na flexão permanente e irredutível de um ou mais dedos) em pés e mãos. De acordo com Galasso et al. (2007), 33 indivíduos afetados por SW e Anoftalmia-Acromélica já foram descritos desde a primeira descrição de Waardenburg .

Alguns indivíduos portadores de SW subtipo 2 apresentam redução nos pigmentos dos olhos, além de desenvolvimento anormal da retina e / ou conexões nervosas entre os olhos e o cérebro, associados à despigmentação de pele e cabelo, condição denominada Albinismo Oculocutâneo, um forma grave de SW por associar dois distúrbios sensoriais, surdez e cegueira. Nesse caso o paciente geralmente tem fotofobia, estrabismo, nistagmo e problemas visuais (KHAN, 2007).

Qualquer paciente exibindo estas características deve ser encaminhado a um oftalmologista, de preferência com experiência em problemas visuais de causa genética, e posteriormente, encaminhado para aconselhamento genético. Esses pacientes podem necessitar de assistência especial para realizar atividades que diariamente exigem boa visão (ibid).

As características adicionais de Albinismo Ocular e Doença de Hirschsprung podem produzir graves problemas de saúde nos portadores de SW, duplo distúrbio sensorial, risco acrescido de câncer da pele, abdômen agudo e outras complicações (ibid).

Curiosamente, um fenótipo neurológico denominado Síndrome PCWH (Peripheral demyelinating neuropathy, Central dysmyelinating leukodystrophy, WS, and Hirschsprung) até então descrito apenas na SW subtipo 4 foi observado em alguns pacientes SW subtipo 2 com deleção do gene SOX10, caracterizando ainda mais a complexidade molecular e a estreita relação que une os diferentes subtipos de SW (BONDURAND et al., 2007).

2.4.7 - ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Ao nascer surda a criança é prejudicada em todos os intercâmbios com o meio que a cerca, sobretudo no desenvolvimento da linguagem. Rodeada por um mundo em que as interações são facilitadas através do som, a criança fica confinada aos estímulos visuais e ou

táteis, fazendo com que as informações sejam assimiladas parcialmente, deturpadas ou completamente perdidas. Assim resta-lhe o papel de espectadora incapaz de entender, partilhar e trocar experiências essenciais para o seu desenvolvimento, afetando seu crescimento intelectual, social e emocional (AMARAL; COUTINHO, 2002).

O ouvido funciona como uma ponte entre o mundo exterior e o sistema nervoso, adaptando informações vibratórias e transmitindo sinais temporais. As modificações na função auditiva alteram consideravelmente a percepção do meio e toda a construção psicofisiológica de mundo da criança (BRITO; DESSEN, 1999).

Os efeitos da restrição de experiências de linguagem são associados a caracterizações estereotipadas da pessoa surda, a quem se atribuem traços como pensamento concreto, elaboração conceitual rudimentar, baixa sociabilidade, rigidez e imaturidade emocional (BRITO; DESSEN, 1999).

Garrido e Almeida (1999) ressaltam a presença de problemas, dificuldades ou eventos adversos do ato de cuidar do paciente (rotina do lar, relações familiares, relações sociais, lazer, finanças); o estresse físico e, sobretudo, mental-emocional sofrido pelo cuidador, que é definido como o principal responsável por prover ou coordenar os recursos requeridos pelo paciente, co-residentes e que atuem no cuidado há mais de seis meses.

Khan (2007) faz referencia à complexidade das emoções envolvidas nas famílias portadoras de SW, seja baseada em traços físicos ou em informações da história familiar. A confirmação do gene da síndrome implicaria aos familiares tomar difíceis decisões, como a de informar ao potencial cônjuge a presença da alteração genética na história da família e, principalmente, a possibilidade desse gene estar presente na próxima geração da família.

Para a maioria das pessoas, a palavra "síndrome" invariavelmente significa a presença de retardo mental, atraso de desenvolvimento, ou problemas de cognição. Embora o retardo mental não seja característico de SW, o termo síndrome já é suficiente para gerar medo e para impedir o paciente de aceitar uma síndrome com diagnóstico (KHAN, 2007).

A confirmação de que a criança tem uma perda auditiva pode desencadear muitas emoções. Os pais, muitas vezes, experimentam emoções semelhantes ao ciclo de luto de uma pessoa que experimenta uma morte na família. A presença da síndrome ou de uma perda

auditiva representa a morte do filho ideal (KHAN, 2007). No caso de perda auditiva associada com SW, os pais podem ter de lidar com o processo de luto da criança repetidamente sempre que a perda auditiva progride (LUTERMAN, 2001 apud KHAN, 2007).

Pais e cuidadores com dificuldade em aceitar ou lidar com o diagnóstico de perda auditiva na família podem não ter concluído o processo de luto. Indicadores adicionais desse fato incluem depressão e negação. Isso sinaliza que o cuidador deve ser encaminhado para um serviço de aconselhamento genético e apoio psicológico (YOSHINAGO-ITANO, 2001 apud KHAN, 2007).

Luterman (2001 apud KHAN, 2007) sugeriu que são comuns nos indivíduos que estão enfrentando o diagnóstico de uma doença crônica ou síndrome, quatro estados emocionais: negação, resistência, afirmação e integração.

Khan (2007) enfatiza dois desses estados: negação e resistência. O primeiro ajuda a proteger os indivíduos da dor emocional que ainda não são capazes de enfrentar. Os pais precisam de tempo para ajustar à nova realidade que eles estão enfrentando. No segundo estado emocional pode haver aceitação da perda auditiva em determinados membros da família e relutância em outros, sobretudo nos casos em que é necessário realizar testes auditivos ou aconselhamento genético em toda a família.

Luterman (2001 apud KHAN, 2007) indica que a culpa é especialmente prevalente nas condições genéticas, já que o indivíduo que porta a síndrome introduz uma falha na linhagem da família, fazendo-o sentir uma enorme culpa.

Em algumas sociedades, a falta dos recursos pode aumentar os obstáculos físicos e psicológicos enfrentados pelos portadores da SW. Tolerância e compreensão são fundamentais para os familiares e pessoas que convivem direta ou indiretamente com os doentes, objetivando, desse modo, a integração dos doentes na sociedade (DOURMISHEV, 2007).

2.4.8 - PROBLEMAS COMPORTAMENTAIS

A audição é uma das principais responsáveis pela aquisição da linguagem, processo que envolve desenvolvimento de pensamento, memória e raciocínio, portanto, a perda auditiva irá interferir significativamente no processo de desenvolvimento da criança (DA SILVA; LLERENA JR; CARDOSO, 2007).

Amaral e Coutinho (2002) afirmam que uma linguagem rudimentar corresponde a um pensamento também rudimentar e as possibilidades de desenvolvimento e aprendizagem da criança ficam limitadas (AMARAL; COUTINHO, 2002).

A surdez é um obstáculo social que isola a criança da sua família e da comunidade. À luz da privação cognitiva e social existe um risco de que essas crianças desenvolvam problemas de comportamento. Estudos têm indicado que problemas como hiperatividade e agressão ocorrem com mais frequência em crianças com deficiência auditiva (BRITO; DESSEN, 1999).

Lederberg e Prezbindowski (2000 apud RODRIGUES; PIRES, 2002) defendem que a dificuldade de comunicação é o que mais perturba o desenvolvimento da criança surda, sendo responsável inclusive por alguns problemas comportamentais como agressividade e desobediência. Kirk e Gallagher (2000) reiteram esses distúrbios comportamentais e os associam principalmente à frustração das crianças surdas, que além de não serem compreendidas são descritas como irritáveis, tímidas, introvertidas e ou tensas.

2.5 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença é feito, principalmente, através do exame clínico e da observação dos sinais ao exame físico, que podem se apresentar na forma clássica, ou estar associados a outras características inerentes à SW (OMAR; OLIVEIRA; RIVITTI-MACHADO, 2007). Khan (2007) ressalta que o diagnóstico fenotípico da SW requer a presença de um padrão de características sugestivas da síndrome e não a observação de uma única característica.

É de fundamental importância a investigação do histórico familiar durante a anamnese, sobretudo de consanguinidade, já que a SW é comum em famílias consanguíneas. Além disso,

quanto maior o parentesco genético entre os indivíduos maiores são os riscos de que eles venham a desenvolver alguma síndrome e ou transmitir características genéticas indesejáveis à prole (KHAN, 2007).

Problemas genéticos, incluindo a SW e carência de ácido fólico, entre outras causas podem interferir com a formação do tubo neural e produzir anomalias congênitas como espinha bífida, hidrocefalia e anencefalia. Portanto é importante questionar sobre a ocorrência dessas nosologias nos familiares do paciente, durante a investigação do histórico familiar, já que pacientes e familiares raramente conhecem essa relação (ibid).

A SW pode ser facilmente diagnosticada nos primeiros meses de vida devido presença de características fenotípicas clássicas. O diagnóstico precoce oferece um dos mais bem sucedidos planos de reabilitação auditiva (KARAMAN; ALIAGAOGLU, 2006). Até o advento dos testes genéticos e a identificação exata dos genes responsáveis pela SW, as descrições fenotípicas dos pacientes e análise de genealogia eram utilizadas para diagnóstico. Portanto, se a observação fenotípica, história familiar e genealogia do paciente sugerir a probabilidade de SW estão indicados aos seus familiares aconselhamento e testes genéticos (KHAN, 2007).

A SW é causada por uma modificação genética, principalmente por mutações (CHOI et al., 2004). Muitas destas são mutações pontuais envolvendo a substituição de uma única base. O número de diferentes mutações descritas até agora é tão grande que o rastreio molecular de rotina para a SW não pode ser realizado na maioria dos laboratórios. Por causa de tudo isto, o diagnóstico diferencial entre as diferentes variantes de SW, sobretudo dos subtipos 1 e 2, os mais comuns, ainda depende basicamente do clássico método clínico (PARDONO et al., 2003).

Os testes genéticos são hoje considerados o método diagnóstico mais exato, mas ainda não estão disponíveis para todos os tipos da síndrome, além de possuir custos elevados. Descrições fenotípicas dos pacientes permanecem um método viável para a identificação preliminar dos portadores de SW, além de auxiliar no diagnóstico diferencial desses doentes. A Síndrome de Waardenburg é causada por mutações genéticas e não por rearranjo cromossômico, portanto, não pode ser detectada por exame de cariótipo (KHAN, 2007).

A maneira mais acurada de determinar se o gene causador da SW está presente em uma família é através do teste genético. Porém, para os tipos mais raros da doença essa acurácia pode ser limitada. Nos EUA os custos do exame variam de 1.500 a 2.500 dólares (ibd).

Além de análise do ácido desoxirribonucléico e avaliação audiológica dos portadores, recorre-se ainda a exames complementares que ajudam a elucidar melhor o diagnóstico, tais como: análise histopatológica das lesões hipocrômicas e da orelha interna (DOURMISHEV, 2007). Tarani et al. (2004) afirmam que é possível fazer o diagnóstico pré-natal caso a mutação familiar seja conhecida.

Segundo Khan (2007) uma avaliação audiológica detalhada deve ser realizada pelo médico otorrinolaringologista, já que a perda auditiva é uma manifestação fenotípica invisível, a menos que o indivíduo use um dispositivo de amplificação, podendo ocorrer em qualquer momento ao longo da vida do portador de SW.

2.5.1- DIAGNÓSTICO FENOTÍPICO

Para diagnosticar, referenciar e tratar os portadores de SW é necessário inicialmente reconhecer as características fenotípicas da síndrome. Uma maneira muito eficiente e de baixo custo para identificar a SW, assim como outras síndromes genéticas, consiste em realizar uma anamnese detalhada, enfatizando-se os antecedentes familiares com a finalidade de elaborar uma genealogia familiar, e uma minuciosa observação do rosto do paciente observando o tamanho, as proporções e a simetria da face (KHAN, 2007).

O diagnóstico de pacientes com características clássicas de SW ou em famílias com parentes afetados não é difícil, desde que o fenótipo da síndrome seja reconhecido (CHOI et al., 2004).

Indivíduos com SW subtipo 1 podem apresentar desproporção facial por causa da presença de distopia *canthorum*, além de assimetria facial ser comum em todos os tipos de SW. A observação dessas características pode ser feita sem a utilização de equipamentos sofisticados. Este método fornece evidências que sugerem a SW, não podendo diagnosticar,

entretanto, o tipo específico. E a partir disso, posteriormente, exames mais complexos, como os testes genéticos, são solicitados (KHAN, 2007).

Em alguns casos, os doentes podem recorrer a métodos para esconder as características de um fenótipo genético tais como: tintura para cabelo, lentes de contato e a maquiagem, dificultando, assim, o reconhecimento e detecção da provável causa de perda auditiva do paciente, sendo portanto fundamental questionar sobre a utilização de algum desses métodos (ibd).

É importante observar os olhos a procura de heterocromia de íris, estrabismo, além de tamanho e localização das pupilas. Em alguns pacientes com SW, a cor dos olhos pode mudar levemente no tom do azul durante a adolescência, sendo portanto, importante questionar o paciente sobre mudanças na coloração dos olhos e o surgimento de algum problema visual (ibd).

Indivíduos com SW subtipo 1 geralmente tem uma base nasal achatada, larga e às vezes com sinofris. Pregas epicânticas (*distopia canthorum*) são frequentemente presentes. Esta condição é muitas vezes mais acentuada na infância e na adolescência, sendo necessário pedir ao paciente fotografia das diferentes etapas de sua vida (ibd).

É importante observar na cabeça dos indivíduos e em seus pêlos faciais sinais de encanecimento precoce. Despigmentação dos pelos pode ser encontrada em sobrancelhas, cílios, barbas, costeletas, e em qualquer lugar, na cabeça. Mesmo que o cabelo pareça ter uma coloração uniforme é fundamental questionar o paciente se ele mudou a cor do cabelo, se existe evidencia de encanecimento precoce (antes dos 30 anos) na família (KHAN, 2007).

A observação do perfil fornece informações sobre o posicionamento das orelhas, estrutura da mandíbula, dentes e cor do cabelo do paciente. Na SW, anomalias pigmentares e retrognatia da mandíbula (queixo deslocado para trás) são comuns. Entretanto, indivíduos afetados podem apresentar um perfil facial com ortognatia, ligeira retrognatia ou prognatia (ibd).

Uma observação posterior da cabeça permite observar a simetria do crânio, o cabelo e a pele da nuca. Esta visão pode revelar anomalias pigmentares associadas com SW, além de

anomalias vasculares tais como manchas róseas. Na base do pescoço podem ser observadas sardas, massas, ou áreas de pele despigmentadas (KHAN, 2007).

A presença de características físicas de SW pode sugerir fortemente a presença de uma síndrome, mas não fornece provas suficientes para uma diagnóstico rigoroso, já que muitas condições com fenótipo análogas ao da SW devem ser consideradas no diagnóstico diferencial (ibid).

2.5.2 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

As características fenotípicas da SW, documentadas desde meados dos anos 1950, foram agrupados em categorias maiores e menores. Os principais elementos ocorrendo com maior frequência e os menores em menor frequência. O número de características presentes em um determinado indivíduo é importante para o diagnóstico diferencial da SW (READ; NEWTON, 1997 apud KHAN, 2007).

Tomadas individualmente, muitas das características não são diagnósticos de SW, visto que algumas características como, olhos azuis brilhantes e sinofris são encontradas em diversas síndromes. O diagnóstico fenotípico da SW é baseado em um padrão de anomalias, e não uma característica facial isolada. O paciente deve possuir dois critérios maiores ou um maior e dois menores, para ser considerado como risco para SW (KHAN, 2007). A conscientização dos critérios diagnósticos da SW fornecerá maior acurácia diagnóstica (SILAN; ZAFER; ONDER, 2006).

Khan (2007) ressalta que o grau de presença da característica não é importante. Uma pequena faixa de cabelo branco em um cabelo escuro é tão significativo clinicamente como o encanecimento completo precoce. Algumas anomalias da pigmentação são muito sutis e requerem observação cuidadosa e condições de iluminação adequadas.

Segundo Beighton et al. (1991) as características clínicas da SW são muito variáveis de uma família para outra e incluem, em seus critérios maiores: surdez neurosensorial, distopia *canthorum*, hipopigmentação do cabelo (mecha branca frontal e/ou encanecimento precoce) e alterações de coloração da íris (heterocromia segmentar na mesma íris ou coloração azul-brilhante característica). Segundo Khan (2007) surdez neurosensorial e

presença de um parente em primeiro grau afetado são considerados características fenotípicas maiores.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

<p>CRITÉRIOS MAIORES</p> <p>SURDEZ NEUROSENSORIAL CONGÊNITA ALTERAÇÕES PIGMENTARES DA ÍRIS HIPOPIGMENTAÇÃO DOS CABELOS PARENTES DE PRIMEIRO GRAU AFETADOS <i>DYSTOPIA CANTHORUM</i></p> <p>CRITÉRIOS MENORES</p> <p>LEUCODERMIA CONGÊNITA (múltiplas áreas de pele hipopigmentada) SINOFRIS (hiperplasia da porção medial dos supercílios) BASE NASAL PROEMINENTE HIPOPLASIA DA ASA DO NARIZ CANÍCIE PRECOCE (predominante em indivíduos brancos com mais de 30 anos)</p>

Fonte: Anais Brasileiros de Dermatologia. 82(2):187-9, 2007

Figura 4: Critérios Diagnósticos da Síndrome de Waardenburg

São também descritas manifestações ou critérios diagnósticos menores, como base nasal alargada, hipopigmentação da pele, hipertelorismo, sinofris e hipoplasia das aletas nasais. Entre os achados de ocorrência menos frequentes são descritos: espinha bífida, fenda labial ou palatina, defeito de membros, anomalias cardíacas congênicas, alterações da função vestibular, mandíbula proeminente, implantação baixa dos cabelos, alterações periodontais, astigmatismo, catarata, microftalmia, ptose palpebral, crânio pequeno, lábio inferior espesso, déficit estrutural relativo e debilidade mental ocasional (GOENAGA et al.,1996). Khan (2007) acrescenta a assimetria facial e anosmia como uma característica fenotípica menor.

Pardono et al. (2003) descreveram 59 pacientes afetados pelas subtipo 1 e 2 da SW pertencentes a vinte e cinco famílias brasileiras e concluíram que as características mais importantes para o diagnóstico dessas variantes da SW em pacientes sem distopia *canthorum* foram: deficiência auditiva, favorecendo o diagnóstico de SW subtipo 2, e defeitos de fusão na região medial da face (sinofris, raiz nasal larga), o que favorece o diagnóstico da WS subtipo 1.

Em 1992, a Sociedade da Síndrome de Waardenburg propôs critérios maiores e menores para o diagnóstico clínico da SW tipo 1. Os critérios maiores são: surdez neurosensorial congênita, distúrbio da pigmentação da íris, hipopigmentação do cabelo, parentes de primeiro grau afetados e distopia *canthorum*. Os critérios menores são: áreas de hipopigmentação severa (leucodermia congênita), sinofris, base nasal proeminente, hipoplasia da asa do nariz e canície precoce (predominante em indivíduos brancos com mais de 30 anos) (BASPINAR et al., 2006).

Os portadores poderiam ser considerados afetados com o tipo 1 se: apresentassem duas características clínicas do critério maior ou uma característica maior e duas características do critério menor. Em 1995, os pacientes que apresentavam duas características do critério maior que não tinham distopia *canthorum* passaram a ser considerados como portadores da SW tipo 2 (ibd).

2.5.3 - ÍNDICE W

A presença de um notável dismorfismo craniofacial na Síndrome de Waardenburg instigou os pesquisadores a iniciar uma investigação antropométrica nos portadores da síndrome, fato que vem ocorrendo desde o início de 1950 (PARDONO et al., 2003). Vários índices biométricos foram desenvolvidos desde então, com a finalidade de determinar, entre outras características, a presença ou não de distopia *canthorum* (KHAN, 2007).

Em 1971, Arias reconheceu a existência de duas diferentes formas de SW (com e sem distopia *canthorum*), utilizando o índice de Cotterman para diferenciá-las. Neste contexto, outros índices foram propostos, sendo mais utilizado atualmente o índice W (PARDONO et al., 2003).

O primeiro estudo antropométrico foi realizado por Cotterman em 1951, com dados originais de Waardenburg. Nesse contexto foi proposto um índice eficiente para o diagnóstico fenotípico de alguns subtipos de SW, utilizando-se três medidas biométricas craniofaciais (ibd).

A distopia *Canthorum* é observada através do cálculo do índice W;
onde $W = X + Y$, sendo:

$$X = 2a - (0,2119a + 3,909) / c$$

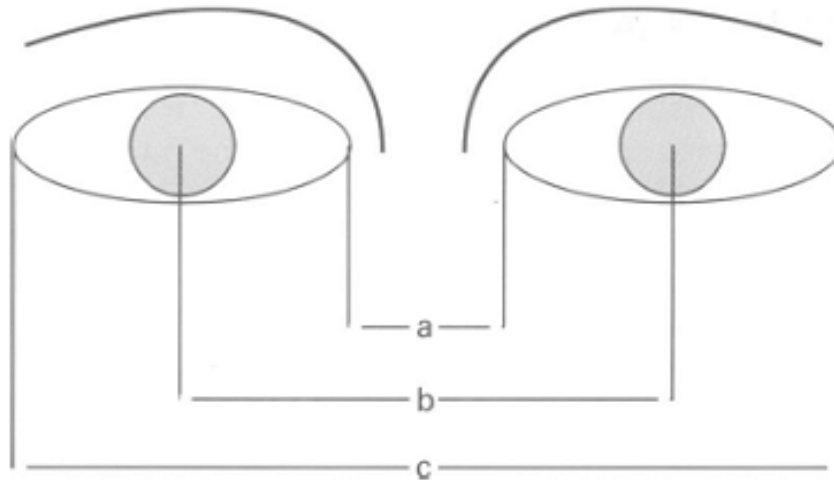
$$Y = 2a - (0,2497b + 3,909) / b$$

Onde,

a – distância intercanthal interna

b– distância interpupilar

c– distância intercanthal externa



Diagnosis of dystopia canthorum. To calculate the W index: (1) Measure a, b, c in mm using a rigid ruler held against the face. (2) Calculate $X = (2a - 0.2119c - 3.909) / c$. (3) Calculate $Y = (2a - 0.2497b - 3.909) / b$. (4) Calculate $W = X + Y + a/b$. WS type I is diagnosed if the average W of all affected family members is 1.95 or more.

Fonte: JMed Genet 1997;34:656-665, Waardenburg syndrome.

Figura 5: medidas oculares utilizadas no cálculo do índice W.

A *dystopia canthorum* é frequentemente a característica mais penetrante na SW subtipo 1, e pode ser medida utilizando-se o Índice W (READ; NEWTON, 1997). Valores superiores a 2,07 sugerem a presença de SW tipo 1 (KHAN, 2007).

A SW subtipo 1 é diagnosticada quando o índice W é $\geq 1,95$ W (READ, NEWTON, 1997). Segundo Farrer e Arnos (1994), os valores médios do índice W, em um grupo de pessoas afetadas pela a SW subtipo 1, geralmente são maiores do que 2,07, enquanto valores

menores que 1,95 são tipicamente observados em indivíduos normais e em pacientes com SW subtipo 2.

Algumas famílias com casos típicos de SW subtipo 1 apresentam, no entanto, alguns indivíduos afetados sem distopia *canthorum*, que como esperado, apresentam índice W menor que 2.07 (ARIAS; MOTA, 1978). A função discriminante baseada unicamente nos valores individuais do índice W dos pacientes classifica corretamente 93% dos portadores de SW subtipo 2, mas somente 60% dos pacientes com SW subtipo 1 (PARDONO et al., 2003).

A penetrância incompleta dessa característica foi confirmada recentemente por estudos moleculares, que demonstraram alguns pacientes com mutações no gene PAX3 portadores de SW sem distopia *canthorum* com um índice W menor que 2.07 (FARRER; GRUNDFAST, 1992 apud FARRER; ARNOS, 1994).

2.5.4 - AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA E OFTALMOLÓGICA

Os pacientes com SW devem ser submetidos a uma criteriosa avaliação audiológica, que deve contemplar inicialmente o exame otoscópico, realizado com a finalidade de detectar eventuais malformações da orelha externa. São indicados testes de imitância e emissões otoacústicas, a fim de avaliar, respectivamente, a motilidade do tímpano e a energia criada pelas células ciliares externas da cóclea. Em seguida deve ser realizado um teste tonal para estabelecer os limiares auditivos do paciente, avaliando assim a integridade da cóclea (KHAN, 2007).

O teste final é o BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry, audiometria de resposta de potenciais auditivos evocados) que testa a transmissão de som da cóclea até o cérebro. O BERA mede uma série de mudanças elétricas geradas no interior da cóclea pelo som e é usado largamente em crianças para detectar perda auditiva (LIU; NEWTON; READ, 1995 apud KHAN, 2007). Pacientes com Síndrome de Waardenburg apresentam uma perda auditiva neurossensorial que pode ser detectada por um dos testes audiológicos descritos (KHAN, 2007).

Uma parte importante durante a avaliação audiológica é a orientação familiar, pais e cuidadores devem saber que a SW pode causar surdez profunda por gerações, mas também que a surdez pode ser causada pelo envelhecimento normal, exposição ao ruído, ou às doenças adquiridas na infância (ibd).

Liu e Newton (1997 apud KHAN, 2007) encontraram DPOAEs (Distortion Product Otoacoustic Emissions - padrões de produto de distorção de emissões otoacústicas) consistentes em portadores de SW com audição normal. Nesse estudo todos os pacientes com SW subtipo 2 tinham um decréscimo da amplitude DPOAEs entre 1000 à 3000 Hz . Um terço dos pacientes com SW subtipo 1 tinha um padrão semelhante. Esses achados podem enfatizar o fato de que danos na cóclea sejam mais comuns na SW subtipo 2 do que no SW subtipo 1.

Liu e Newton (1995 apud KHAN, 2007) encontram níveis normais na audiometria de tons puros em um estudo com pacientes portadores de SW. Novos testes utilizando DPOAEs em um segundo grupo de indivíduos com a doença evidenciou que a maioria dos pacientes apresentava menor amplitude de DPOAEs comparado ao grupo controle. Esta constatação reitera a variabilidade na expressão do gene da SW, fato que pode impor dificuldades diagnósticas.

O ASSR (Auditory Steady-State Response, estado de equilíbrio de resposta auditiva) é outra forma de se examinar os potenciais evocados auditivos e provou ser mais útil na avaliação de perda auditiva em crianças. O tempo reduzido de exame e estimativa de limiares de frequência mais específicos faz esse teste mais valioso que o BERA (WERFF, BROWN, 2005 apud KHAN, 2007).

Acompanhamento rigoroso do limiar auditivo dos indivíduos com SW é crucial para a eficácia dos cuidados prolongados e qualidade de vidas do paciente. Após ser diagnosticado com uma perda auditiva é importante que o paciente controle sua acuidade auditiva anualmente para que o audiologista compare os resultados com o de exames anteriores e verifique se houve piora auditiva (KHAN, 2007).

Por se tratar de uma perda auditiva hereditária todos os membros da família do portador de SW devem ser identificados e avaliados por um otorrinolaringologista, pois, teoricamente, os doentes podem apresentar perdas auditivas em qualquer etapa de sua vida.

Esta avaliação pode ajudar a explicar a perda auditiva ou eventualmente prever a perda auditiva nas gerações futuras (KHAN, 2007).

Os sinais de perda auditiva em bebês são sutis, e podem passar despercebidos. Triagem neonatal, quando disponível, deve ser sugerida para crianças com história familiar de deficiência auditiva congênita hereditária e de crianças com síndromes conhecidas causadoras de perda auditiva neurossensorial ou condutiva. Anomalias renais, apesar de não ser uma característica da SW, por vezes são indicativas de síndromes associadas com perda auditiva (KHAN, 2007).

Pacientes com Síndrome de Waardenburg, especialmente com aqueles com SW subtipo 2, podem apresentar diferentes graus de heterocromia de íris. Embora a acuidade visual desses pacientes seja frequentemente normal eles devem ser avaliados pelo oftalmologista com a finalidade de diagnosticar doenças oculares eventualmente associadas (ibid).

Os problemas oculares associadas à SW são geralmente estruturais, e não funcionais, apesar de haver relatos de anoftalmia, estrabismo e ambliopia em populações específicas de indivíduos (ibid).

2.6 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O comprometimento auditivo e o distúrbio pigmentar são características marcantes de um número considerável de alterações genéticas, tais como: Síndrome de Usher, caracterizada por retinite pigmentar progressiva associada à surdez; Síndrome de Jervel-Large-Nielsen onde a surdez associa-se ao prolongamento do intervalo QT; Síndrome de Woolf, onde há despigmentação cutânea associada à surdez (BEIGHTON et al., 1991 apud ASSIS, MACEDO, 1994).

Também, deve-se diferenciar de outras causas não hereditárias de surdez: infecções pré-natais (rubéola), infecções pós-natais (meningites), neuroma do acústico, prematuridade,

hipóxia neonatal, traumatismo e uso de drogas ototóxicas (MCGILL, 1991 apud ASSIS, MACEDO, 1994).

Várias condições clínicas têm fenótipos semelhantes ao da Síndrome de Waardenburg se apresentando com anomalias de coloração de cabelo, pele e ou olhos, associadas ou não à perda auditiva destacando manifestações importantes de um grande número de doenças de causa genética (KHAN, 2007). Toriello, Reardon e Gorlin (2004 apud KHAN, 2007) descreveram mais de 500 síndromes que podem ter a perda auditiva como uma característica.

As condições mais comuns que podem ser confundidos com SW são: hipoacusia, alterações oculares e distúrbios da pigmentação. Dentre as genodermatoses com comprometimento ocular e anacusia neurosensorial estão: albinismo ocular ligado ao X, neuroma acústico, Síndrome de Usher, Síndrome do Woolf e outras síndromes associadas ao piebaldismo (BEIGHTON et al., 1991).

Heterocromia de íris pode ocorrer na síndrome de Horner, uma doença que se manifesta com heterocromia congênita da íris (WALLIS; GRANET; LEVI, 2003), além de ausência de suor do mesmo lado da lesão, ptose palpebral e anisocoria (KHAN, 2007). Síndrome de Horner é sintoma de vários problemas neurológicos, incluindo malformação de Arnold-Chiari, tumores cerebrais, meningite e traumatismo raquimedular. Porém, não está associado com perda auditiva ou anomalia de pigmentação (KHAN, 2007).

A heterocromia de íris deve ser diferenciada também do trauma ocular, já que este pode destruir a camada de pigmentação da íris e o pigmento ocular levando a formação de um tecido cicatricial azulado em toda íris. Essa condição causa dor ocular quando o olho é exposto à forte luz solar (KHAN, 2007).

Deve-se fazer diferenciação com despigmentação da íris pós-simpatectomia. Os melanócitos são encontrados principalmente na camada superficial anterior da íris, onde eles estão intimamente associados com vasos sanguíneos e fibras nervosas (MULLANEY et al., 1998), além do albinismo, ausência de pigmentos na pele, cabelo ou olhos. Alguns problemas físicos causam albinismo, mas nem todos estes problemas resultam de síndromes genéticas (KHAN, 2007).

Apesar de algumas alterações fenotípicas não estarem presentes como: base nasal larga, distopia *canthorum* e ou surdez. É impossível diferenciar o piebaldismo da SW apenas pela aparência fenotípica. Informações sobre história familiar, ocorrência de perda auditiva familiar pode ser útil na diferenciação, mas a análise genética é a única maneira de distinguir essas duas condições (BARAITSER; WINTER, 1996 apud KHAN, 2007).

Simon e Janner (1998 apud KHAN, 2007) atentam para um importante diagnóstico diferencial, o vitiligo, doença autoimune caracterizada por manchas na pele da face, mãos, pés, cotovelos, cabelo e joelho, que apesar da despigmentação cutânea não está associada à perda auditiva e ou anomalias craniofaciais.

2.7 - TRATAMENTO

O paciente com SW deve ser abordado, preferencialmente, por uma equipe profissional multidisciplinar, que contenha idealmente: cirurgião plástico reparador, cirurgião bucomaxilofacial, enfermeiro, pediatra, odontólogo pediatra (ortodontista), otorrinolaringologista, médico geneticista, psicólogo, assistente social, conselheiro genético e um fonoaudiólogo (KHAN, 2007).

Essa equipe ideal de tratamento é indicada para pacientes com SW que apresentem: lábio leporino ou fenda palatina, devido à necessidade de cirurgia plástica reparadora; que apresentam múltiplos familiares afetados com SW; ou se beneficiarem de tratamento multidisciplinar (SW subtipo 3 e SW subtipo 4); que necessitem de tratamento altamente especializado (implante coclear, reparo colônico); que necessitem de aconselhamento genético e ou planejamento familiar como parte de um programa de reabilitação (ibid).

Intervenção precoce é crucial no que diz respeito a abordagens de tratamento disponíveis para a Síndrome de Waardenburg. Abordagens interdisciplinares envolvendo uma equipe de especialistas permitirá individualizar o plano de tratamento de acordo com as necessidades sociais e comportamentais individuais de cada criança (KHAN, 2007).

Depois de diagnosticada a perda auditiva no paciente com SW, várias opções de tratamento estão disponíveis, como os aparelhos auditivos amplificadores. Nos casos de perda auditiva severa, o paciente pode ser candidato a um implante coclear. É importante que o especialista individualize cada caso e todas as opções disponíveis devem ser discutidas com cada paciente (ibid).

A amplificação auditiva é o tratamento mais comum na perda auditiva e começa com seleção do aparelho auditivo. Existe uma grande variedade de próteses auditivas com diferentes tamanhos, formas e cores. Além de aparelhos digitais, analógicos, outros que combinam essas duas tecnologias e os digitais híbridos. O principal objetivo é restabelecer a capacidade de audição do paciente o mais próximo do normal possível (ibid).

Investigações demonstraram que o ideal é a utilização de dois aparelhos simultaneamente, pois a acuidade auditiva é menos influenciada pelo ruído (KOCHKIN; KUK, 1997), além de o som ser mais facilmente localizado por próteses auditivas quando elas são usadas nas duas orelhas (KHAN, 2007).

Alguns indivíduos com surdez neurossensorial profunda podem não ser candidatos a implante coclear nem a utilização de aparelhos aditivos. Esses indivíduos precisam, então, ser informados da necessidade de entrar em uma nova comunidade, a de surdos. Os membros dessa comunidade inicialmente utilizam linguagem de sinais, embora alguns usem a comunicação oral. Tais membros podem ter nascido surdos ou ter perdido a audição na vida adulta (ibid).

Desde o século XVIII, existem debates sobre o modo correto de educação de pessoas surdas. As duas principais técnicas são a oral e a manual, também conhecida como linguagem de sinais. No primeiro método, o paciente aprende a ler lábios, e depende exclusivamente da comunicação verbal. Na técnica manual o paciente aprende a linguagem de sinais. Defensores dessa técnica argumentam que essa comunicação é mais natural e eficiente, além de ser uma forma de interação entre os indivíduos surdos. Embora esse debate continue até os dias de hoje, a solução mais lógica é educar cada indivíduo com a técnica que melhor servir as suas necessidades (KHAN, 2007).

Educar o paciente e seus familiares quanto aos planos de tratamento, assim como fornecer meios que possam suprir as dificuldades financeiras, apoio psicológico e emocional são fundamentais para o tratamento (ibd).

É importante detectar precocemente a perda auditiva neurossensorial com a finalidade de tomar medidas corretivas precoces. Aqueles pacientes que não aceitam a sua imagem pessoal podem ser beneficiados com a utilização de cosméticos (TORRES et al., 2003).

A maioria das características fenotípicas pode ser ocultada cosmeticamente. A diferença na coloração do olho pode ser corrigida com a utilização de lente de contato. A cor do cabelo pode ser alterada com tinturas e perucas. Portanto, é importante perguntar ao paciente com deficiência auditiva sobre a cor original dos olhos e dos cabelos em uma primeira consulta (KHAN, 2007).

Os pacientes portadores de SW estão em risco de desenvolver complicações dermatológicas, dentre elas o câncer de pele, pela ausência de melanócitos, por isso é importante educar pais e pacientes a tomar medidas de proteção contra o sol, mediante o uso de bloqueadores solares e vestuário, além de evitar a exposição direta durante o horário de maior radiação ultravioleta (TORRES et al., 2003).

Suplementação de ácido fólico durante a gravidez tem sido recomendada para mulheres com risco aumentado de ter um filho com SW, tendo em conta o eventual aumento do risco de defeitos associados do tubo neural com SW (FLEMING; COPP, 1998).

Nos casos em que nenhum tratamento seja efetivo para os pacientes com SW, o diagnóstico precoce e medidas que visem melhorar a deficiência auditiva são os fatores mais importantes para o desenvolvimento das crianças que possuem essa doença contribuindo assim para redução da sensação de isolamento (DOURMISHEV, 2007);

Com relação ao tratamento, há correção cirúrgica para algumas malformações associada tais como anomalias craniofaciais severas e gastrointestinais (megacólon agangliônico). Em relação à surdez, esta deve ser detectada precocemente a fim de evitar o não desenvolvimento da palavra e as alterações do convívio social (ROMITI; DINATO; GONZALEZ, 1987 apud ASSIS; MACEDO, 1994).

2.7.1 - FONOAUDIOLOGIA

Nos EUA os fonoaudiólogos são os primeiros profissionais a tratar o portador de SW. Alguns pacientes não sabem que têm a doença e os consulta para tratar problemas de comunicação. As habilidades lingüísticas e de fala dos portadores de SW são frequentemente normais. Problemas de comunicação são relatados com maior freqüência quando estão associados com perda auditiva e ou fenda palatina (KHAN, 2007).

Crianças portadoras de SW com surdez profunda e severa devem ser identificadas o mais precocemente possível, e apresentadas a um sistema de amplificação adequado aliado a intervenção fonoaudiológica precoce. Tais medidas são capazes de prevenir erros de linguagem, graças à introdução de estratégias que incentivem a aquisição e o desenvolvimento da linguagem normal. Entretanto, antes de qualquer plano efetivo de tratamento para correção do problema de linguagem devem ser determinados o tipo e a extensão da perda auditiva através de uma rigorosa avaliação audiológica (ibd).

Algumas famílias, entretanto, preferem que a criança se comunique via linguagem de sinais e se torne parte de uma comunidade de surdos. Outros preferem matricular seus filhos em programas ou escolas que proporcionem educação oral para surdos (KHAN, 2007).

2.7.2 - O IMPLANTE COCLEAR

A cada ano milhares de crianças surdas são tratadas cirurgicamente com implante coclear. Esses dispositivos utilizam eletrodos artificiais, cirurgicamente implantados, para estimular o nervo auditivo, contornando assim os problemas na cóclea danificada (XU; THOMPSON; PFINGST, 2005).

Após o implante coclear o paciente entra em um longo processo de reabilitação. O paciente deve ser treinado para reconhecer os sons do implante e diferenciá-los daqueles provenientes de sua própria voz (KHAN, 2007).

Crianças com surdez neurossensorial podem ser candidatas a implante coclear (KHAN, 2007). Algumas crianças podem se beneficiar do implante coclear podendo obter ganhos importantes no reconhecimento de som e alcançar uma melhor habilidade na fala (SUGII et al., 2000). O implante coclear parece ser uma medida terapêutica promissora no desenvolvimento neuropsíquico de crianças portadoras de SW, conduta que consubstancia dados da literatura mostra os benefícios significativos do procedimento (DANESHI; HASSANZADEH; FARHADI, 2005).

Pesquisadores iranianos avaliaram a percepção e produção do discurso, inteligência geral e ajuste educacional de seis crianças portadoras da SW, com dano auditivo severo, que foram submetidas ao implante coclear. O resultado da pesquisa foi animador, a partir dos ganhos relativos às habilidades da produção auditiva do discurso e da maior possibilidade demonstrada pelos pacientes em desenvolver suas habilidades de comunicação e interação social. Foram identificados níveis crescentes da percepção e compreensão do discurso (ibid).

Um estudo retrospectivo israelense concluiu que crianças portadoras de SW com surdez profunda e anatomia da orelha interna normal obtiveram benefício significativo com implante coclear, comparável à da população geral de crianças implantadas, permitindo o reconhecimento de palavras e sílabas após terapia de reabilitação adequada. Embora o estudo tenha sido realizado em um grupo relativamente pequeno, os dados podem ser utilizados para aconselhamento dos pais de crianças portadoras de SW (MIGIROV et al., 2005).

Segundo Migirov et al. (2005) alterações na anatomia normal do ouvido interno podem representar sérios obstáculos no processo de implantação. Sugii et al. (2000) relatam um caso de paciente que apresentava exame tomográfico normal no pré-operatório, porém o paciente apresentava anatomia desfavorável para a realização do procedimento de instalação de implante coclear.

Sugii et al. (2000) relataram, também, um caso bem sucedido de implante coclear realizado em uma criança japonesa portadora de SW, com diagnóstico síndrômico realizado no quarto mês de idade. O paciente não apresentou benefício prévio com aparelhos auditivos convencionais e não apresentava nenhuma contra-indicação para o procedimento de implantação. Após 2 anos de seguimento observou-se ganhos auditivos importantes, além de ganhos importantes na linguagem.

Nakashima et al. (2004) avaliaram 55 pacientes, que receberam implante coclear, sendo 3 portadores de SW. Nos pacientes com surdez congênita de causa desconhecida, o grau de aquisição de linguagem após o implante coclear pode variar dependendo da idade do paciente, inteligência, método de reabilitação, ambiente social, estado do implante coclear e número de células de espira ganglionar remanescentes.

Embora indivíduos com fenda palatina tenham predisposição para desenvolver problemas de fala e linguagem, a detecção precoce e tratamento especializado por equipe de cirurgias craniofaciais e fonoaudiólogos são frequentemente suficientes para prevenir o desenvolvimento de problemas de linguagem (KHAN, 2007).

2.7.3 - BENEFÍCIOS DA INTERVENÇÃO PRECOCE

A orelha interna é o único órgão sensitivo do corpo humano cujo tamanho e diferenciação definitiva são alcançados ainda no período fetal. Assim, ao nascer, a criança possui um sistema auditivo completamente formado, que necessita apenas de estimulação sonora para atingir sua maturação. Por esse motivo, o diagnóstico precoce da deficiência auditiva faz-se imperativo, tendo em vista o fato de que intervenções, a partir de atendimento especializado podem modificar, radicalmente, o curso da aquisição e desenvolvimento da linguagem (SEGALA; TELÓ; DINIZ, 2004).

Evidências recentes têm demonstrado que crianças com deficiência auditiva neurossensorial são capazes de desenvolver habilidades lingüísticas de maneira semelhante às ouvintes, quando intervenções são instituídas antes dos seis meses de idade (ibid).

Evidências adicionais aos benefícios da intervenção precoce foram demonstradas por Apuzzo e Yoshinaga-Itano (1995), baseados em análise retrospectiva de uma amostra subdividida por idades de diagnóstico. Nesse estudo, os autores observaram que a aquisição da linguagem no grupo cujo diagnóstico se estabeleceu dentro dos dois primeiros meses de vida foi significativamente superior àquele com diagnóstico após os 3,5 anos .

2.7.4 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético ajuda a família do portador de SW a tomar importantes decisões, como a de ter filhos, bem como ajudar a preparar os membros da família para detecção e tratamento da perda auditiva no recém-nascido, além de estimar as despesas à longo prazo envolvidas na criação da criança, e principalmente prever a chance de que novos filhos tenham a síndrome (KHAN, 2007).

A maioria dos tipos de SW tem um padrão de herança autossômico dominante, o que determina um risco de recorrência de 50% para qualquer gestação de ter filho afetado, quando um dos pais é afetado. Portanto, seria o risco que um indivíduo portador tem de transmitir a seus descendentes o gene mutante responsável pela doença. Deve-se ressaltar que os genes mutantes dominantes da SW têm penetrância e expressividade variável, havendo probabilidade de um portador do gene não apresentar a doença ou apresentá-la de forma leve ou grave. Nos casos de padrão de herança autossômico recessivo, subtipo 4, o risco é teoricamente de 25%, já que o paciente tem de receber uma cópia do gene afetado de ambos os pais (KHAN, 2007).

O aconselhamento genético é realizado por um médico geneticista, que levará em consideração dados referentes à história familiar, genealogia e achados ao exame clínico, sobretudo dados fenotípicos durante o exame físico, a fim de que dentre as várias causas de surdez hereditárias uma possa ser considerada, direcionando assim a pesquisa por genes específicos (CUNNINGHAM; COX, 2003).

Além de fazer recomendações específicas sobre os testes genéticos, os aconselhadores genéticos têm um papel fundamental, explicar os resultados e a finalidade dos exames com o intuito de prever a probabilidade de um determinado problema genético ser transmitido a um membro da família em gerações futuras. Além de determinar o padrão de transmissão da doença e ajudar a formular planos de tratamento a longo prazo (KHAN, 2007).

Entender crenças religiosas e ou étnicas são importantes no processo de aconselhamento genético, já que a família pode acreditar que o aconselhamento genético e ou planejamento familiar viole seus princípios de "aceitar a vontade de Deus para o nascimento da criança (ibd).

Khan (2007) ressalta que nenhum teste médico é 100% exato, incluindo testes genéticos que ainda tem de ser aperfeiçoados para muitas síndromes, inclusive para a SW. Métodos diagnósticos continuam evoluindo e alguns estudos preliminares têm oferecido esperança de que um dia, não só os genes para todos os tipos de SW, mas seus efeitos fenotípicos serão identificados através de testes pré-natais.

Genealogias são essenciais para decidir o padrão de herança presentes na família e prever a probabilidade de recorrência de um problema nas gerações futuras, além de ajudar os familiares a ter uma visão global sobre a presença de um problema genético específico dentro da família (KHAN, 2007).

2.7.5 - SUPORTE EMOCIONAL E FINANCEIRO

Nas famílias com SW, o processo de informação de seus integrantes sobre a perda auditiva é fundamental, visto que nesse momento todos são informados de que a família tem um distúrbio genético. Isto gera incerteza de quem será o próximo membro da família a ser afetado por uma perda auditiva progressiva, fato que pode influenciar inclusive no nascimento de futuros membros dessa família (KHAN, 2007).

É importante deixar claro para familiares e cuidadores que embora os marcadores fenotípicos da doença estejam presentes não há como comprovar com certeza a síndrome sem a realização de testes genéticos específicos (ibd).

A reação imediata durante o diagnóstico varia de pessoa para pessoa e, por vezes, com o grau de perda auditiva identificada. Pais, cuidadores ou até mesmo o doente podem ficar tranquilos ou atônitos, chorar, expressar incredulidade ou raiva. E nesse momento é fundamental fornecer apoio emocional e psicológico (ibd).

O apoio emocional deve ser disponibilizado durante e depois de ter sido realizado o diagnóstico ou aconselhamento genético, considerando que as respostas emocionais mudarão com o tempo e o profissional de saúde deve estar alerta para esse fato (KHAN, 2007).

Nos casos em que o suporte pessoal para o portador da SW não está disponível localmente, familiares podem entrar em contato com o suporte SW no site <http://www.muohio.edu/waardenburgsyndrome>; que traz atualizações e experiências detalhadas de portadores da síndrome, oferecendo aos familiares a oportunidade de interagir com outros portadores de Síndrome de Waardenburg (ibd).

Pacientes com SW podem apresentar graus variados de perda auditiva e podem necessitar de acompanhamento. Nos casos de perdas mais severas, os indivíduos necessitam de reabilitação anual junto com amplificação. Nos EUA crianças com SW e perda auditiva, são beneficiados com programas de intervenção precoce fornecidos pelo estado ou através de fontes de financiamento público. Alguns programas, como a Fundação Sertoma, do Lions Club e a organização Kiwanis auxiliam o paciente portador de SW na compra de aparelhos auditivos e custos com a reabilitação (KHAN, 2007).

Os indivíduos selecionados para o implante coclear normalmente possuem critérios específicos e uma perda auditiva bilateral profunda. Nos EUA os custos de implantação do dispositivo podem exceder 50.000 dólares (ibd).

2.8 - PROGNÓSTICO

O prognóstico leva em conta fatores não diretamente relacionados com o problema inicial, tais como estado geral de saúde da criança, padrão econômico, apoio familiar e a disponibilidade de uma adequada assistência médica especializada (KHAN, 2007).

O prognóstico vai depender da presença de perda auditiva e de quando ela ocorreu. Nos casos de perda auditiva profunda a criança pode ser candidata ao implante coclear. Programas de rastreio infantil através de audiometria de tronco encefálico e emissões otoacústicas podem ser um método de identificação precoce de crianças com problemas cocleares (ibd).

Quanto mais cedo o problema for identificado, mais precocemente se tem uma idéia do prognóstico, levando a um tratamento mais eficaz a longo prazo. A identificação precoce pode levar à aplicação de amplificação pré-lingual ou treinamento auditivo para facilitar o desenvolvimento normal da linguagem (ibd).

3 - CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1- CASUÍSTICA

Relato de caso de um paciente, atendido no ambulatório do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, no período de dezembro de 2007 a abril de 2008.

3.2 - MÉTODO

Trata-se de um estudo individual, observacional, predominantemente descritivo, tipo relato de caso, aprovado pelo COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA e respaldado pela assinatura dos responsáveis legais do paciente no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

A pesquisa, por se caracterizar de aspecto observacional, foi realizada a partir de entrevista e observação multiprofissional registradas no prontuário do paciente, com a obtenção dos resultados por meio da anamnese, exame físico e avaliação de exames complementares, quando necessário, não apresentando risco ao paciente e sem identificação nominal.

As entrevistas foram realizadas mediante esclarecimento e consentimento prévios do paciente ou de seus responsáveis legais, sem ensejar a discriminação de qualquer forma ou sob qualquer pretexto do paciente.

As consultas médicas foram realizadas a nível ambulatorial e registradas em prontuário individualizado do paciente. Além disso, os exames complementares foram realizados em locais distintos, visto que o paciente possuía plano de saúde, fato que facilitou bastante a realização de exames mais diferenciados. Os múltiplos aspectos da nosologia foram debatidos com o paciente, familiares e cuidadores, enfocando prioritariamente as medidas preventivas a fim de minimizar as complicações e, assim, aumentar a qualidade de vida do paciente.

Foram utilizados os critérios diagnósticos firmados pela Sociedade da Síndrome de Waardenburg, em 1992, a fim de confirmar a presença de várias características fenotípicas que classificam o paciente como portador de SW.

Não foram realizados testes genéticos específicos que confirmam a presença da doença devido às dificuldades encontradas para a realização dos mesmos, como custo elevadíssimo e carência de laboratórios nacionais que realizem esses testes específicos. Conseguiu-se um orçamento do exame que diagnostica a doença em um laboratório europeu de Bruxelas (Laboratório Gendia), **Figura 6** e dois localizados nos EUA (**Anexo 26**).

Gene	Gene OMIM	Disease	Disease OMIM	Comment	Price in Euro
PAX3 (PAIRED BOX GENE 3)	606597	WAARDENBURG SYNDROME, TYPE 1, WS1	193500	Whole Gene or Deletion Analysis (MLPA)	Whole Gene: 700 MLPA: 550
		WAARDENBURG SYNDROME, TYPE 3, WS3 » KLEIN-WAARDENBURG SYNDROME	148820		550
MITF	156845	WAARDENBURG SYNDROME, TYPE 2, WS2	193510	Whole Gene or Deletion Analysis (MLPA)	Whole Gene: 1100 MLPA: 500

Fonte: <http://www.gendia.net>, acessado em 07/09/2008.

Figura 6: Orçamento de exame de DNA - Laboratório Gendia/Bruxelas – Bélgica

Não foi possível obter nenhum tipo de fotografia anterior do paciente para que pudesse ser avaliada a presença das características fenotípicas desde seu nascimento, bem como nenhum dado do boletim de alta do paciente ao seu nascimento, na cidade de Bragança, não obstante os deslocamentos infrutíferos à referida cidade, devido a problemas burocráticos da maternidade local.

Na editoração foi empregado o programa Microsoft Word 2003 e para a geração de estatísticas, tabelas e figuras o programa Microsoft Excel 2003.

4 - RELATO DE CASO

Consulta Ambulatorial : *dia 12/05/2008*

IDENTIFICAÇÃO: Paciente do gênero masculino, branco, paraense, menor, nascimento em: 08/02/1999, natural de Bragança/PA, residente e domiciliado em Belém desde os 7 anos, procedente de sua residência e acompanhado de sua genitora; estudante da 3ª série do ensino fundamental. Residência anterior: Visou/PA;

QUEIXA PRINCIPAL: Deficiência Auditiva

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

Segundo a genitora os familiares sinalizaram a possibilidade do paciente ter algum problema auditivo, já muito precocemente, durante os primeiros 6 meses de vida, visto que o lactente não reagia a estímulos sonoros. A mãe do paciente, entretanto, não aceitava a possibilidade de que seu filho pudesse ser surdo, por mais que ela percebesse que a criança não localizasse ou reagisse ao som.

Ainda relata que em Agosto de 2000 notou que o paciente portava deficiência auditiva importante, fato que lhe motivou procurar ajuda especializada. Foi diagnosticada surdez congênita (sic), sendo confirmada em nova pesquisa médica, quando o paciente apresentava cerca de quatro anos de idade.

Iniciou tratamento especializado e multidisciplinar no HUBFS, em Janeiro de 2006, quando contava aproximadamente sete anos de idade. A partir de então, vem sendo acompanhado pelos serviços de otorrinolaringologia, fonoaudiologia e psicologia, além de consultas periódicas no ambulatório de pediatria, especializado no atendimento de crianças com algum tipo de atraso de desenvolvimento (Serviço Caminhar).

Em Fevereiro de 2006, durante consulta otorrinolaringológica, foi constatado portador de déficit auditivo severo. O paciente foi submetido a teste de ganho com prótese, iniciando posteriormente tratamento com aparelho de amplificação sonora individual (AASI), fato que trouxe ao paciente a inédita sensação auditiva.

Paciente em tratamento fonoaudiológico desde Março de 2006, tendo obtido melhora importante no desenvolvimento da linguagem LIBRAS (Língua Brasileira de Sinais).

A informante relata ainda, a existência de uma mecha de cabelo, branca frontal, além de olhos com uma coloração azul brilhante, observada logo após o nascimento de seu filho.

Apresenta funções de eliminações preservadas, com enurese noturna (sic).

ANTECEDENTES MÓRBIDOS PESSOAIS

Apresenta cartão vacinal atualizado. Recebeu imunizações adequadas para a idade, sem intercorrências. Possui cicatriz de BCG. Apresenta histórico de internação hospitalar por pneumonia, além de ter sido submetido a apendicectomia há cerca de 3 meses. Possui ainda histórico de várias hospitalizações para tratamento de urgência de crises de asma. Não há relato de histórico de: alergia medicamentosa, transfusões sanguíneas e ou hemoderivados; Mãe informa que não ocorreram doenças da quadra infantil e contágio domiciliar com doenças infecto-contagiosas. Apresenta enurese noturna.

HISTÓRIA DE GESTAÇÃO, PARTO E NASCIMENTO

Mãe hígida, engravidou aos 19 anos, G1P1A0, recebeu acompanhamento pré-natal tendo realizado 8 consultas, sem intercorrências e ou doença materna no referido período. Ausência de histórico de tabagismo, etilismo e ou drogas ilícitas.

Nega ganho excessivo de peso durante a gravidez. Alega ter sido hostilizada no período gestacional por familiares, fato que tornou esse período conturbado e repleto de conflitos emocionais.

Parto realizado por médico em ambiente hospitalar, do tipo cesáreo. Paciente nasceu de termo, com 3 kg, em sofrimento fetal, cianótico, não chorou ao nascer, só realizando tal ato no segundo dia pós nascimento. Não necessitou de manobras de reanimação, nem evoluiu com qualquer anormalidade nos primeiros dias de vida.

ANTECEDENTES ALIMENTARES

Recebeu amamentação exclusiva em seio materno até o sexto mês de vida sendo posteriormente introduzidos, gradativamente, outros tipos de alimento. Hoje paciente faz quatro refeições diárias; café de manhã (08:00 h): café com leite e pão; almoço (12:00 h): arroz, frango ou carne bovina, feijão e suco; lanche da tarde (16:00 h): biscoito e suco; jantar (19:00 h): mesmo do almoço;

DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO

Paciente com desenvolvimento pondero-estatural adequado para idade. Não reagia nem localizava o som, não duplicava sílabas e ou executava gestos a pedidos adequados para cada idade até o momento. Apresenta atraso de desenvolvimento da linguagem secundário à déficit auditivo, além de alterações comportamentais relacionadas à agressividade nos momentos em que não é compreendido.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Pais vivos, hígidos, ambos com 19 anos à concepção. Sem histórico de HAS, DM2, neoplasias, doenças infectocontagiosas e ou mentais, bem como qualquer tipo de deficiência. Inexiste consanguinidade familiar entre pais do paciente bem como extremos de idade para os pais.

Não há confirmação de doença genética na família, embora genitora apresente alterações faciais sugestivas de hipertelorismo. Possui ainda uma madeixa branca frontal, assim como o tio materno que além da mecha branca frontal possui dificuldade com a linguagem falada. Mãe relata ainda que avô materno do paciente também possuía madeixa branca frontal, entretanto não há histórico de surdez associada a nenhum desses casos. Mãe recebe apoio psicológico no HUBFS, sendo orientada sobre como lidar com o comportamento agressivo, esporádico, do filho.

HISTÓRICO SOCIAL

Residente em Belém, com a mãe e um tio, em casa própria, de madeira, 01 comodo, com banheiro interno, água encanada, energia elétrica, transporte coletivo, rede de esgoto, não há animais domésticos. Renda mensal familiar de R\$ 415,00.

Paciente se relaciona bem com outras crianças. Aprende com facilidade, estuda na 3ª série do ensino fundamental, em escola pública especializada para portadores de necessidades especiais auditivas (Astério de Campos). Vida escolar iniciada em 2004.

Relacionamento com os pais: mãe se relaciona bem com a criança, porém não convive com o pai do garoto, devido a problemas ocorridos durante o período gestacional. O paciente apresenta desobediência excessiva e atitudes agressivas, às vezes ameaçando gestualmente a mãe;

Relacionamento com familiares: O paciente mora com um tio de 22 anos, embalador de supermercado, com quem tem sérios problemas de relacionamento; com o restante da família o paciente se dá bem.

Paciente apresenta boa qualidade de sono, sem queixas específicas ou perversão do hábito alimentar. Boa aparência.

Lazer: a criança gosta de desenhar, estudar, jogar vídeo *game*, assistir DVD. Além de rotina agitada: aulas de natação, aulas de reforço no colégio.

EXAME FÍSICO

GERAL

Bom estado geral, consciente, orientado em tempo e espaço, magro, normolíneo, eutrófico, eupnéico, atitude ereta normal, decúbito ativo, marcha eubásica. Aspectos antropométricos: Altura: 1,36 m; Peso: 33 kg; IMC: 17,84 Kg/m².

Anictérico, afebril ao toque, acianótico, arcada dentária sem alterações, palato ogival, hipertrofia amigdaliana bilateral, sem infartamento ganglionar palpável, normohidratado, com perfusão periférica adequada. Pulsos radial, femural, poplíteo, tibial posterior, pedioso,

presentes e simétricos, rítmicos e amplos; Aórtico abdominal: palpável. Troncos nervosos superficiais sem anormalidades, reflexos superficiais e profundos presentes e sem alterações, força muscular preservada, ausência de edemas.

ESPECIAL

FACE:

- Facies típico, cabelos de implantação normal, presença de mecha branca frontal com área de leucodermia de couro cabeludo subjacente, orelhas de implantação normal, ausência de sinofris, presença de hipocromia de íris bilateral, hipoplasia de asas nasais, achatamento de face média e ausência de distopia *canthorum*.

TÓRAX:

- Inspeção: compatível com o biótipo normolíneo, simétrico, respiração tipo costo abdominal, sem retração ou tiragem.
 - Palpação: tórax com boa expansão e espaço intercostais normais; frêmito tóraco-vocal normal
 - Percussão: fisiológica;
 - Frequência respiratória de 21 incursões por minuto.
 - Ausculta: fossas supraclaviculares, seios carotídeos e tireóide sem sopros; murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios;
- Precórdio:
- Inspeção e palpação: sem alterações, com *Ictus Cordis* não visível e não palpável;
 - Ausculta Cardíaca: bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em 2 tempos, sem sopro e sem desdobramentos.
 - Pressão arterial: 110 x 60 mmHg (membro superior direito e esquerdo, sentado).
 - Frequência cardíaca: 76 batimentos por minutos

ABDÔMEN:

- Inspeção e Palpação: plano, normotenso, indolor à palpação superficial e profunda,

sem visceromegalias,

- Ausculta: ruídos hidroaéreos presentes, ausência de sopro aórtico abdominal;
- Giordano negativo

SISTEMA ÓSTEO-ARTICULAR: cintura escapular e pélvica sem anormalidades. Demais regiões do esqueleto apendicular sem alterações.

EXAME NEUROLÓGICO: equilíbrio estático e dinâmico sem anormalidades. Motricidade voluntária, automática e involuntária normais. Reflexos preservados bilateralmente. Sensibilidade superficial e profunda sem alterações

EXAME DERMATOLÓGICO: Presença de mecha branca frontal no cabelo; lesão macular acrômica na área correspondente do couro cabeludo; presença de maculas acrômicas em dorso do pé esquerdo.

CONDUTA: o paciente foi encaminhado para avaliação otorrinolaringológica, oftalmológica e dermatológica.

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA - 19/05/08

- Ectoscopia: base nasal larga
- Despigmentação iridiana homogênea
- Distância interpupilar: 62 mm
- Distância intercantal interna: 34 mm
- Distância intercantal externa: 80 mm
- Fenda palpebral horizontal: 24 mm
- Acuidade Visual – Sem correção (20/20)
- Ecografia:
 - Diâmetro AP em OE e OD: 26 mm AO; Cristalino Fácico; Vítreo Anecóico
- Hipocromia de íris em ambos os olhos (AO)
- Córnea normal
- Fundo de olho posterior: normal AO

AValiação OTORRINOLARINGOLÓGICA - 19/05/08

- Orofaringoscopia: amígdalas grau II, palato ogival. Arcadas dentárias normais
- Rinoscopia: cornetos inferiores aumentados de tamanho e hipocorados, com presença de discreto desvio septal em área II para fossa nasal direita.
- Otoscopia: conduto auditivo externo sem alterações, com membrana timpânica íntegra, translúcida, sem alterações.

AValiação DERMATOLÓGICA - 28/05/08

- Hiperkeratose folicular;
- Canície precoce, não há espessamento da pele;
- Lesões vitiligoides com leucodermia unilateral à esquerda, acometendo a porção dorsal do pé esquerdo, pododáctilos, com leucodermia entremeadas com hiperpigmentação;
- Canície parcial em região frontal, em faixa, ausência de área de alopecia.
- Canície em faixa, acometendo área frontal

APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

CRITÉRIOS MAIORES	OBSERVADO NO PACIENTE
Surdez neurossensorial congênita	+
Alterações pigmentares da íris	+
Hipopigmentação dos cabelos	+
Parentes de primeiro grau afetados	+
<i>Distopia canthorum</i>	-
CRITÉRIOS MENORES	
Leucodermia congênita (múltiplas áreas de pele hipopigmentada)	+
Sinofris (Hiperplasia da porção medial dos supercílios)	-
Base nasal proeminente	+
Hipoplasia da asa do nariz	+
Canície precoce (predominante em indivíduos brancos com mais de 30 anos)	+

Característica presente: +; característica ausente: -

Fonte: Adaptado de Anais Brasileiros de Dermatologia, 82(2):187-9, 2007.

5 - DISCUSSÃO

É patente a restrita informação geral da classe médica, acerca da síndrome de Waardenburg. O caso estudado se propõe a promover maior esclarecimento de suas manifestações clínicas e dessa forma colaborar com o diagnóstico precoce desta nosologia, fator prognóstico fundamental.

A etiopatogênese desta síndrome, como relatada por vários autores, deve-se a defeitos na migração, maturação e proliferação das células da crista neural, sendo decorrente de alteração gênica e não cromossômica; portanto, o estudo do cariótipo é sempre normal (ANTUNES; ANTUNES; MATTAR, 1987), fato que justifica o porquê de não ter sido solicitado e ou realizado o exame de cariótipo do paciente no presente estudo.

A síndrome de Waardenburg é uma doença hereditária autossômica dominante, de penetrância e expressividade variável, caracterizada por surdez congênita, distopia *canthorum* e alterações pigmentares da íris e dos cabelos (OMAR; OLIVEIRA; RIVITTI-MACHADO, 2007). A incidência desta doença em relação ao gênero é indiferente, por se tratar de herança autossômica dominante, acometendo em igual frequência homens e mulheres (ORTEGA et al., 1983 apud ASSIS; MACEDO, 1994).

A causa da Síndrome de Waardenburg está relacionada a defeitos do tubo, devido a mutações genéticas específicas, ou a interações entre múltiplos genes e fatores ambientais (KUJAT et al., 2007). A interação das bases moleculares entre os genes PAX3, SOX10 e MITF durante o desenvolvimento embrionário podem explicar as anomalias auditivo-pigmentares comuns à síndrome de Waardenburg (RIDGEWAY; SKERJANC, 2001).

Não foi possível a realização de testes genéticos específicos que confirmam a presença da doença bem como a identificação dos genes acometidos devido às dificuldades encontradas para a realização dos mesmos, como custo elevadíssimo e falta de laboratórios nacionais que realizem esses testes. Apesar disso, conseguimos um orçamento do exame que diagnostica a doença em um laboratório europeu de Bruxelas (Laboratório Gendia, **Figura 6**) e dois localizados nos EUA (**Anexo 26**).

A Síndrome de Waardenburg pode se manifestar de várias maneiras, dependendo do subtipo apresentando pelos doentes. É observada nesses pacientes *fácies* característica determinada pela distopia *canthorum* , base nasal proeminente e alargada, marcada hipoplasia dos ossos nasais e maxila encurtada. Além de transtornos pigmentares da pele e dos pêlos, observa-se nos portadores surdez uni ou bilateral e hetero ou isocromia da íris (OMAR; OLIVEIRA; RIVITTI-MACHADO, 2007).

Os distúrbios pigmentares observados no paciente em estudo foram encanecimento precoce dos pêlos do couro cabeludo, cabelo espesso e denso, manchas de aspecto vitiligóide em dorso do pé esquerdo e hipoisocromia iridiana bilateral de coloração azul brilhante, manifestações tipicamente observadas nos portadores de SW como relata Beighton et al. (1991). Khaldi et al. (1990) faz referência ao padrão de despigmentação ocular apresentado pelo paciente.

Os distúrbios comportamentais como agressividade, desobediência são justificados por Brito e Dessen (1999), e Lederberg e Prezbindowski (2000 apud RODRIGUES; PIRES, 2002) que atribuem os problemas comportamentais à dificuldade de comunicação da criança surda, sendo responsável inclusive por agressividade e desobediência, o que corrobora com o paciente em estudo que, apesar de relacionar-se bem com outras crianças apresenta desobediência excessiva e atitudes agressivas chegando a ameaçar gestualmente a mãe, além de sérios problemas com o tio que convive com o mesmo.

De acordo com Mullaney et al. (1998) a perda sensorial na SW resulta da ausência do órgão de Corti e da redução no número de células ganglionares. Isso ocorre provavelmente devido a anormalidades na proliferação das células da crista neural afetando o conteúdo de melanossomo celular no epitélio da orelha interna. Nakashima et al. (1992) relatam que a surdez nos portadores de SW ocorreria por ausência de pigmento melânico no órgão de Corti; agravo que só poderia ser comprovado em exame pós-mortem do paciente (ASSIS; MACEDO, 1994).

O ouvido interno possui melanócitos que surgem a partir da 18ª semana de gestação, essas células estimulam a formação da endolinfa; sua ausência ou disfunção produz atrofia da estria vascular e degeneração cócleo-vestibular. A degeneração dos neuro-epitélios também induz a atrofia e a diminuição dos neurônios do VIII par, contribuindo para o déficit auditivo

ao nascimento. A disfunção dos melanócitos do ouvido explica a associação freqüente de alterações pigmentares oculares ou cutâneas com a anacusia congênita (GOENAGA et al., 1996).

A surdez manifesta por indivíduos afetados é do tipo neurosensorial, podendo ser uni ou bilateral e em graus variados (ANTUNES; ANTUNES; MATTAR, 1987), podendo estar presente desde o nascimento (GRUNDFAST; SAN AGUSTIN, 1992); verdades observadas no caso em estudo, em que análises audiológicas evidenciaram perda auditiva neurosensorial bilateral em grau moderado a severo na orelha direita, severo a profundo em orelha esquerda, com rudimentos sonoros para sons graves. Vale ressaltar que quanto mais grave e precoce a surdez, maior será a probabilidade de que haja problemas no desenvolvimento da palavra e alterações no convívio social (ASSIS; MACEDO 1994) fato que foi observado no paciente estudado.

Em alguns casos de SW relatados na literatura, encontraram-se alterações no ouvido interno, tais como: malformações e ossificação da cadeia ossicular, ausência de janela oval e aplasia ou hipoplasia coclear, o que poderia explicar a surdez (SILVA et al., 1991 apud ASSIS; MACEDO 1994). Há descrições de vários autores sobre alterações ao nível de canais semicirculares (MELLO; ALBERTINO; TONON, 1984; HIGASHI; MATSURI; SARASHIMA, 1992; TAYBI, 1975 apud ASSIS; MACEDO 1994), fato não observado nos exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética do paciente (**Anexos 5 a 11**).

Ao exame clínico o paciente não apresentou outras alterações como anormalidade de membros, alterações oculares (catarata, dacriocistite, microftalmia, ptose) fenda labial e palatina, hipertelorismo, má formação gastrointestinal e do sistema nervoso central. Anomalias do tubo digestivo não foram pesquisadas devido à ausência de sintomatologia. Entretanto, observou-se hipoplasia relativa das asas do nariz e do zigomático, lábio superior em arco de cupido, arcada palatina alta, alterações evidenciadas por Pardono et al. (2003), Khan (2007) e Antunes, Antunes Neto e Mattar (1988).

Nos antecedentes mórbidos pessoais e no heredograma (**Anexo 1**) chama a atenção a referência de: tio, tia e avô materno do paciente apresentarem características fenotípicas clássicas encontradas nos portadores de SW como: alteração na face média, mecha branca de cabelo e graus variados de perda auditiva, fatores que de acordo com Baspinar et al. (2006) sugerem a presença de SW.

Há relatos de casos de SW relacionados a mutações, sobretudo quando a idade paterna é avançada (SMITH, 1985 apud ASSIS; MACEDO, 1994). Fato não observado em nosso estudo, em que a idade paterna durante a concepção do paciente era de 19 anos. Portanto, nesse caso não é provável que tenha ocorrido mutação nova. Existem evidências nos antecedentes familiares que presumem vínculo genealógico dessa nosologia, sugerindo tratar-se de herança autossômica dominante, já que os estigmas da doença estavam presentes em, pelo menos, três gerações nessa família (**Anexo 1**). A falta de informações quanto ao caso índice (primeiro caso na família) impede que sejam feitas considerações exatas sobre o padrão de herança.

A avaliação oftalmológica revelou que o paciente é emétrepe. A pigmentação da conjuntiva e esclera foi normal, bem como a profundidade da câmara anterior. A íris apresentava hipoisocrômica bilateral com coloração intensamente azul. Não foram observadas outras alterações oftalmológicas importantes como estrabismo ou nistagmo e o exame de fundo de olho estava dentro da normalidade, corroborando dados de Khan (2007) e Mullaney et al. (1998).

A presença de notável dismorfismo craniofacial na Síndrome de Waardenburg instigou os pesquisadores a iniciar uma investigação antropométrica nos portadores da síndrome, fato que vem ocorrendo desde o início de 1950. Vários índices biométricos foram desenvolvidos desde então, sendo mais utilizado atualmente o índice W (PARDONO et al., 2003), com a finalidade de determinar a presença ou não de distopia *canthorum*; característica que diferencia a SW subtipo 1 do subtipo 2 (KHAN, 2007).

A SW subtipo 1 é diagnosticada quando o índice W é $\geq 1,95$ W, enquanto valores menores que este são tipicamente observados em indivíduos normais e em pacientes com SW subtipo 2 (READ; NEWTON, 1997).

No paciente estudado, a distância intercantal interna foi 34 mm, a distância interpupilar foi 62 mm e a distância intercantal externa foi 80 mm, dados fundamentais para o cálculo do índice W e verificar a presença da distopia *cantorum*. Veja:

CÁLCULO DO ÍNDICE W:

A distopia *canthorum* é observada através do cálculo do índice W;

onde $W = X + Y$, sendo:

a – distância intercanthal interna (34mm)

b– distância interpupilar (62mm)

c– distância intercanthal externa (80mm)

$$X = 2a - (0,2119a + 3,909) / c \quad ; \quad e \quad Y = 2a - (0,2497b + 3,909) / b$$

$$X = 2(34) - [0,2119 (34) + 3,909] / 80 \quad ; \quad Y = 2(34) - [0,2497 (62) + 3,909] / 62$$

$$X = 68 - [7,2046 + 3,909] / 80 \quad ; \quad Y = 68 - [15,4814 + 3,909] / 62$$

$$X = (68 - 11,1136) / 80 \quad ; \quad Y = (68 - 19,3904) / 62$$

$$X = 0,71108 \quad ; \quad Y = 0,78402$$

$$W = X + Y$$

$$W = 0,71108 + 0,78402$$

$$W = 1,4951$$

Após o cálculo do índice W, chegamos a um valor $< 1,95$, o que exclui distopia *canthorum* favorecendo o diagnóstico de SW subtipo 2 no caso apresentado.

A prega epicântica (distopia *canthorum*) também pode aparecer em etnias asiáticas e indígenas (KHAN, 2007). Tal fato foi levado em consideração na observação do fenótipo de SW no paciente em estudo, que apesar de habitar na região amazônica (Belém), local de forte influência indígena no genótipo da população brasileira, não apresentou essa característica, pois seu índice W foi $< 1,95$ o que exclui distopia *canthorum*.

Em 1992, a Sociedade da Síndrome de Waardenburg propôs critérios maiores e menores para o diagnóstico clínico da SW. Os critérios maiores são: surdez neurosensorial congênita, distúrbio da pigmentação da íris, hipopigmentação do cabelo, parentes de primeiro grau afetados e distopia *canthorum*. Os critérios menores são: áreas de hipopigmentação severa (leucodermia congênita), sinofris, base nasal proeminente, hipoplasia da asa do nariz e canície precoce (predominante em indivíduos brancos com mais de 30 anos) (BASPINAR et al., 2006).

Assim, de acordo com os dados dos exames clínico e complementares direcionou-se o diagnóstico para Síndrome de Waardenburg subtipo 2, devido presença de perda auditiva neurossensorial congênita e ausência de distopia *canthorum*, comprovada pelo índice W inferior a 1,95 como proposto por Read e Newton (1997); Além da presença de três critérios maiores: olhos azuis brilhantes, com isohipocromia iridiana, mecha branca despigmentada na cabeça e surdez neurossensorial congênita bilateral; e três critérios menores: encanecimento precoce, leucoderma congênito em pé esquerdo e asa nasal hipoplásica, dados que de acordo com Baspinar et al. (2006) diagnosticam o paciente como portador de SW subtipo 2.

6- CONCLUSÃO

A Síndrome de Waardenburg deve ser incluída sempre no diagnóstico diferencial dos distúrbios auditivos principalmente quando se acompanham de outras manifestações clínicas como alterações pigmentares e anomalias faciais.

É importante ressaltar que devido à penetrância e expressividade variável do gene responsável pela síndrome, as manifestações clínicas podem ou não se apresentar em conjunto e em graus variados, fato que pode levar a um atraso no diagnóstico. Para tanto se faz necessário a utilização dos critérios diagnósticos para identificar os portadores de SW.

A avaliação do grau de surdez deve ser precocemente realizada, através de *screening* da perda auditiva em recém-natos, a fim de se estabelecer medidas necessárias, para promover o desenvolvimento da linguagem falada e evitar comprometimento no convívio social.

O conhecimento sobre a síndrome é fundamental para traçar ações preventivas através de esclarecimento e aconselhamento genético, reabilitação e tratamento das condições eventualmente associadas objetivando a melhoria do prognóstico.

Crianças portadoras de SW identificadas com perda auditiva e ou alterações dermatológicas podem se beneficiar com o diagnóstico precoce e tratamento auditivo e dermatológico adequado visando diminuir os aspectos estigmatizantes causados pela síndrome, facilitando assim a inclusão e aceitação social desses pacientes.

A abordagem terapêutica na Síndrome de Waardenburg deve ser multi e interdisciplinar para que as informações adquiridas pelos diferentes profissionais possam ser compartilhadas e o tratamento seja o mais completo possível, garantindo assim uma melhor qualidade de vida ao paciente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, M.A.; COUTINHO, A. **A criança surda: Educação e inserção Social.** Análise Psicológica, 3 (XX): 373-378, 2002.

ANTUNES, E.R.G.; ANTUNES NETO, E.; MATTAR, M. **Síndrome de Waardenburg: estudo de uma família.** An bras Dermatol, 63(2): 75-84, 1988.

ANTUNES, E.R.G.; ANTUNES, E.N.; MATTAR, M. **Síndrome de Waardenburg – Estudo de uma família.** An. Brás. Dermatol. 49, Goiânia, 5.9 set, 1987.

APUZZO, M.L.; YOSHINAGA-ITANO, C. **Early identification of infants with significant hearing loss and the Minnesota Child Development Inventory.** Semin Hear; 16:124-39, 1995.

ARIAS, S.; MOTA, M. **Apparent non-penetrance for dystopia in Waardenburg syndrome type I, with some hints on the diagnosis of dystopia canthorum.** J Ge'ne't Hum 26(2):103–131, 1978.

ARNOS, K.S.; PANDYA, A. **Genes for Deafness and the genetics program at Gallaudet University.** In J.V.Van Cleve (Ed.), Genetics, disability, and deafness (pp. 111-126). Washington, DC: Gallaudet University Press, 2004.

ASHER JR, J.H.; MORRELL, R.; FRIEDMAN, T.B. **Waardenburg syndrome (WS): the analysis of a single family with a WSI mutation showing linkage to RFLP markers on a human chromosome 2q.** Am J Hum Genet;48(1):43-52, 1991

ASSIS, S.N.; MACÊDO, J.E.L. **Síndrome de Waardenburg: apresentação de dois casos clínicos.** Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do grau de médico pela Universidade Estadual do Pará, Belém-Pará, 1994.

BARAITSER, M.; WINTER, R.M. **Color atlas of congenital malformation syndromes.** London: Mosby-Wolfe, 1996.

BARZZOTO, J.D.V.; FOLADOR, M.F. **Síndrome de Waardenburg, características audiológicas.** Rev CEFAC, São Paulo, v.6, n.3, 306-11, jul-set, 2004.

BASPINAR, O.; GUNGOR, M.; PARLAK, M.; COSKUN, Y. **Patient Report Waardenburg syndrome type II and dilated cardiomyopathy.** Pediatrics International v. 48, n.1, 100–102, fev-2006.

BEIGHTON, P.; RAMESAR, R.; WINSHIP, I.; VILJUNEN, D.; GREENBERG, J.; YOUNG, K.; CURTIS, D.; SELLARDS, S. **Hearing impairment and pigmentary disturbance.** Ann Ny Acad Sci 630: 152-66, 1991.

BILLINGS, K.R.; KENNA, M.A. **Causes of pediatric sensorineural hearing loss: yesterday and today.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 125(5):517-21, 1999.

BOLANDE, R.P. **The neurocristopathies: a unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment.** Hum. Pathol. 5; 409-429, 1974.

BONDURAND, N.; DASTOT-LE MOAL, F.; STANCHINA, L.; COLLOT, N.; BARAL, V.; MARLIN, S.; ATTIE-BITACH, T.; GIURGEA, I.; SKOPINSKI, L.; REARDON, W.; TOUTAIN, A.; SARDA, P.; ECHAIEB, A.; LACKMY-PORT-LIS, M.; TOURAINE, R.; AMIEL, J.; GOOSSENS, M.; PINGAULT, V. **Deletions at the SOX10 gene locus cause Waardenburg syndrome types 2 and 4.** Am J Hum Genet; 81(6):1169-85, 2007 Dec.

BRITO, A.M.W.; DESSEN, M.A. **Crianças surdas e suas famílias: um panorama geral.** Psicol. Reflex. Crit. v.12 n.2 PortoAlegre 1999.

CHATKUPT, S.; JOHNSON, W.G. **Waardenburg syndrome and myelomeningocele in a family.** J Med Genet; 30: 83-84, 1993.

CHOI, J.H.; MOON, S.; LEE, K. H.; LEW, H.M.; CHANG, Y. **Three Cases of Waardenburg Syndrome Type 2 in a Korean Family.** Korean J Ophthalmol Vol. 18:185-189, 2004

CUNNINGHAM, M.; COX, E.O. **Hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening.** Pediatrics ;111:436-40, 2003.

DA SILVA, E.J.C.; LLERENA JR, J.C.; CARDOSO, M.H.C. **Estudo seccional descritivo de crianças com deficiência auditiva atendidas no Instituto Nacional de Educação de Surdos, Rio de Janeiro, Brasil.** Cad. Saúde Pública v.23 n.3 Rio de Janeiro mar. 2007.

DANESHI, A.; HASSANZADEH, S.; FARHADI, M. **Cochlear implantation in children with Waardenburg Syndrome.** The Journal of Laryngology & Otology.,Vol. 119, 719–723, Sept. 2005.

DE SAXE, M.; KROMBERG, J.G.; JENKINS, T. **Waardenburg syndrome in South Africa. An evaluation of the clinical findings in 11 families.** S Afr Med J Vol: 66, 256-61, 1984.

DENLI, Y.G.; YÜCEL, A.; GÜNASTI, S.; HOMAN, S.; DURDU, M.; SÜLEYMANOVA, D. **A family with Waardenburg syndrome.** The Journal Of Dermatology; vol 31:434-36, 2004.

DESTEFANO, A.L.; CUPPLES, L.A.; ARNOS, K.S.; ASHER JR, J.H., BALDWIN, C.T.; BLANTON, S.; CAREY, M.L.; DA SILVA, E.O.; FRIEDMAN, T.B.; GREENBERG, J.; LALWANI, A.K.; MILUNSKY, A.; NANCE, W.E.; PANDAYA, A.; RAMESAR, R.S.; READ, A.P.; TASSABEJHI, M.; WILCOX, E.R.; FARRER, L.A. **Correlation between Waardenburg syndrome phenotype and genotype in a population of individuals with identified PAX3 mutations.** Hum Genet; Vol: 102: 499-506., 1998.

DOURMISHEV, A.; DOURMISHEV, L.; SCHAWARTZ, R.; JANNIGER, C. **Waardenburg Syndrome.** International Journal of Dermatology, 38, 656-663, 1999.

DOURMISHEV, L.A. **Waardenburg Syndrome.** Disponível em: <<http://www.emedicine.com/derm/topic690.htm>>. Acesso em: 14 de Setembro de 2007.

EKINCI, S.; CIFTCI, A.O.; SENOCAK, M.E.; BÜYÜKPAMUKC, N. **Waardenburg syndrome associated with bilateral renal anomaly.** Journal of Pediatric Surgery, Vol. 40, 879–881, 2005.

FARRER, L.A.; GRUNDFAST, K.M.; AMOS, J; ARNOS, K.S.; ASHER JR, J.H.; BEITHON, P. **Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: first report of the WS consortium.** Am J Hum Genet;50:902-13, 1992.

FARRER, L.A.; ARNOS, K.S. **Locus heterogeneity for Waardenburg syndrome is predictive of clinical subtypes.** Am J Hum Genet 55:728–737, 1994.

FLEMING, A.; COPP, A.J. **Embryonic folate metabolism and mouse neural tube defects.** Science, Jun 26;280(5372):2107-9, 1998.

GALASSO, C.; BOMBARDIERI, R.; CERMINARA, C.; STRANCI, G.; CURATOLO, P. **Anophthalmia-Waardenburg syndrome with expanding phenotype: does neural crest play a role?** Journal of Child Neurology. Vol 22: (11), 1252-1255, 2007.

GARAVELLI, L.; PEDOR, S.; DAL ZOTTO, R.; FRANCHI, F.; MARINELLI, M.; CROCI, G.F.; BELLATO, S.; AMMENTI, A.; VIRDIS, R.; BANCHINI, G. ; SUPERTIFURGA, A. **Anophthalmos with limb anomalies (Waardenburg ophthalmic-acromelic syndrome) : Report of a new Italian case with renal anomaly and review.** Genetic counseling . vol. 17, n°4, . 449-455, 2006.

GARRIDO, R.; ALMEIDA, O.P. **Distúrbios de comportamento em pacientes com demência. Impacto sobre a vida do cuidador.** Arq Neuropsiquiatr ;57(2-B): 427-434, 1999.

GIMENEZ, F.; CARBONELL, R.; PÉREZ, F.; LOZANO, I. **Síndrome de Waardenburg.** An Otorrinolaringol Ibero Am; 21(4): 425-32. 1994.

GOENAGA, A.M.; FERREIRA, L.C.; FERREIRA, R.C.; CRESTARI, T.F. **Síndrome de Waardenburg: relato de dois casos e revisão da literatura.** An bras Dermatol. Rio de Janeiro. 71(5):419-423. set./out. 1996.

GONTIJO, B.; SILVA, C.M.R.; PEREIRA, L.B.; ROCHA, S.A. **Piebaldismo: relato de dois casos**; An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 71(6); 503-505, Nov/dez, 1996.

GRIFFITH, A.J.; FRIEDMAN, T.B. **Autosomal and X-linked auditory disorders**. In Keats, B.J.B, Popper, A.N., Fay, R. R (Eds). Genetics and auditory disorders (pp 121-127). Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2002.

GRUNDGAST, K.M.; SAN AGUSTIN, T.B. **Finding the gene for Waardenburg syndrome(s)**. Otolaryngol Clin North Am; 25(5):935-51, 1992.

GUPTA, P.R.; CHOWDHARY, S.K.; JOSHI, K.; SHUKLA, R.; RAO, K.L.N. **Shah Waardenburg Syndrome**. Indian Journal of Pediatrics , vol. 69, 447-449, May 2002.

GUPTA, V.; AGGARWAL, H.C. **Open angle glaucoma as a manifestation of Waardenburg's syndrome**. Indian J Ophthalmol 48:49-50, 2000;

HAGEMAN, M.J. **Waardenburg syndrome in Kenyan Africans**. Trop Gogr Med. Vol: 30, 45-55, 1978.

HAGEMAN, M.J.; DELLEMAN, J.W. **Heterogeneity in Waardenburg syndrome**. Am J Hum Genet. Sep;29(5):468-85, 1977.

HAYASAKA, S.; NODA, S.; SETOGAWA, T.; KOBAYASHI, A.; KISHIDA, K.; SAKAI, T. **Waardenburg Syndrome in japanese patients. Case reports and literature review**. Ophthalmologica 205 (1): 46-51, 1992.

HIGASHI, K.; MATSUKI, C.; SARASHIMA, M. **Aplasia of posterior semicircular canal in Waardenburg syndrome type II**. J Otolaryngol ;21(4):262-4, 1992.

JUTRAS, B.; RUSSELLB, L.J.; HURTEAU, A.M.; CHAPDELAINE, M. **Auditory neuropathy in siblings with Waardenburg's syndrome**. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 67, 1133-1142, 2003.

KARAMAN, A.; ALIAGAOGLU, C. **Waardenburg syndrome type 1**. Dermatology Online Journal 12 (3): 21 , 2006.

KARMODY, C.S.; BLEVINS, N.H.; ANIL K. LALWANI, A.K. **Sensorineural Hearing Loss, Early Greying, and Essential Tremor: A New Hereditary Syndrome?** *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 133, 94-99, 2005.

KEATS, B.J. **Genes and syndromic hearing loss.** *Journal of Communication Disorders*. Vol. 35, 355-66, 2002.

KELSH, R.N. **Sorting out Sox 10 functions in neural crest development.** *Bioessays* 28: 788-98, 2006.

KHALDI, F.; SERBEGI, M.; MOKADEM, H.; LAZZEN, B.; BENNACUR, B. **Syndrom de Waardenburg. A propos d'une observation familiale.** *Ann Pediatr (Paris)* 37(1): 55-8, 1990 Jan.

KHAN, A. **Waardenburg Syndrome.** A Volume in the Genetic Syndromes and Communication Disorders Series. Plural Publishing Inc. San Diego, Oxford, Brisbane, 2007

KIRK, S. A.; GALLAGHER, J. J. **Educação da criança excepcional.** São Paulo: Martins Fontes. 2000.

KOCHKIN, S.; KUK, F. **The binaural advantage: Evidence from subjective benefit and customer satisfaction data.** *The Hearing Review*, 4(4), 29-34, 1997.

KUJAT, A.; VEITH, V.; FABER, R.; FROSTER, U.G. **Prenatal Diagnosis and Genetic Counseling in a Case of Spina Bifida in a Family with Waardenburg Syndrome Type I.** *Fetal Diagn Ther* Vol: 22, 155-58, 2007.

LE DOUARIN, N.M.; KALCHEIM, C. **The neural crest.** Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom; 1999.

LE MERRER, M.; NESSMANN, C.; BRIAD, M.L.; MAROTEAUX, P. **Ophthalmo-Acromelic Syndrome.** *Annals Of Genetics*, 31, 226-229, 1988.

LEDERBERG, A. M.; PREZBINDOWSKI, A. K. **Impact of child deafness on mother-toddler interaction: strengths and weaknesses.** In P. E. Spencer, C. J. Erting, & M.

Marschark (Eds.) *The deaf child in the family and at school* (pp. 73-92). Mahwah: Lawrence Erlbaum. 2000.

LIU, X.; NEWTON, V.; READ, A.; **Hearing loss and pigmentary disturbances in Waardenburg syndrome with reference to WS type II.** J Laringol Otol 109:96-100, 1995.

LIU, X.S.; NEWTON, V.E. **Distortion product emissions in normal-hearing and low-frequency hearing loss carriers of genes for Waardenburg syndrome.** Annals of Otorhinolaryngology, 106, 220-225, 1997.

LUTERMAN, D. **Counseling persons with communication disorders and their families.** Austin, TX:Pro-Ed, 2001.

MARTINS C.H.F.; YOSHIMOTO F.R.; FREITAS P.Z. **Síndrome de Waardenburg: achados audiológicos em 2 irmãos.** Rev Bras Otorrinolaringol. V.69, n.1, 117-9, jan./fev. 2003.

MATERA, I.; COCKROFT, J.L.; MORAN, J.L.; BEIER, D.R.; GOLDOWITZ, D.; PAVAN, W.J. **A mouse model of Waardenburg syndrome type IV resulting from an ENU-induced mutation in endothelin 3.** Pigment Cell Res. Vol 20; nº3, pp. 210–215, 2007.

MCGILL, J.J. **The genetic of sensorial deafness.** Med. J. August 154 (9): 572-4, 1991 may.

MELLO, L.R.; ALBERTINO, S.; TONON, S. **Síndrome de Waardenburg. Apresentação de dois casos.** Arq. Brás. Med. 58 (3):147-50, 1984.

MIGIROV, L.; HENKIN, Y.; HILDESHEIMER, M.; MUCHNIK, C.; KRONENBERG, J. **Cochlear implantation in Waardenburg's syndrome.** Acta Oto-Laryngologica, 125: 713-717, 2005.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **The developing human. Clinically Oriented embryology.** Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2003.

MORELL, R.; FRIEDMAN, T.B.; ASHER JR, J.H.; ROBBINS, L.G. **The incidence of deafness is non-randomly distributed among families segregating for Waardenburg syndrome type 1 (WS1).** J Med Genet; 34:447-52, 1997.

MOSHER, D.B.; FITZP, A.; TRICK, T.B.; ORTONNI, J.P. **Abnormalities of pigmentation.** In: Fitzpatrick TB, Eisen Az, Wolff K, Freedberg IM & Austen KF - Dermatology in general medicine. 2º edition, McGraw Hill Book Company. USA. 1979.

MULLANEY, P.B.; PARSONS, M.A.; WEATHERHEAD, R.G.; KARCIOGLU, Z.A. **Clinical and morphological features of Waardenburg syndrome type II.** Eye, vol: 12,353-57, 1998.

NAKASHIMA, S.; SANDO, I. TAKAHASHI, H.; HASHIDA, Y. **Temporal bone histopathologic findings of Waardenburg's Syndrome: a case report.** Laryngoscope 102 (5): 563-7, 1992, may.

NAKASHIMA, T.; HATTORI, T.; SONE, M.; SATO, E.; TOMINAGA, M.; SUGIURA, M. **Blood flow in the ears of patients receiving cochlear implants.** Ann Otol Rhinol Laryngol. 113(6):426-30, 2004.

NANCE, W.E. **The genetics of deafness.** Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 9, 109-119, 2003.

NAYAK, C.S.; ISAACSON, G. **Worldwide distribution of Waardenburg syndrome.** Ann Otol Rhinol Laryngol, sept 112:817-20, 2003.

NCBI, National Center for Biotechnology Information . **Waardenburg Syndrome, Type III; WS3.** Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?cmd=entry&id=148820>, acesso em: 07/07/2008.

OMAR, E.D; OLIVEIRA, Z.N.P.; RIVITTI-MACHADO, M.C.M. **Você conhece esta síndrome? Síndrome de Waardenburg (SW) tipo 2B.** An Bras Dermatol. 2007;82(2):187-9.

ORTEGA, D.I.; SMOLER, J.; PANIAGUA, M.; ARGNIZ, G.J.; ARMENDARES, S. **Síndrome de Waardenburg. Estudio de diez personas de una misma familia afectadas por el síndrome.** Rev. Med. IMSS 21(1): 59-68, 1983.

OYSU, C.; BASERER, N.; TINAZ, M. **Audiometric manifestations of Waardenburg's syndrome.** Ear Nose Throat J 79:704-09, 2000.

PANDYA, A.; XIA, X.J.; LANDA, B.L.; ARNOS, K.S.; ISRAEL, J.; LLOYD, J.; JAMES, A.L.; DIEHL, S.R.; BLANTON, S.H.; NANCE, W.E. **Phenotypic variation in Waardenburg syndrome: mutational heterogeneity, modifier genes or polygenic background?** Hum Mol Genet.;5:497-502, 1996.

PARDONO, E.; BEVER, Y.; ENDE, J.; HAVRENNE, P.; IUGHETTI, P.; MAESTRELLI, S.R.P.; F, O.C.; RICHIERI-COSTA, A.; FROTA-PESSOA, O.; OTTO, P.A. **Waardenburg Syndrome: Clinical Differentiation Between Types I and II.** American Journal of Medical Genetics 117A: 223-35, 2003.

PARTINGTON, M.W. **Waardenburg's syndrome and heterochromia iridium in a deaf school population.** Can Med Assoc J Vol:90: 1008-1017,1964.

PAZ, E.A. **Síndrome de Waardenberg.** Revista Médica Hondureña - vol. 67 - No. 1 – 1999.

QIN, W.; SHU, A.; QIAN, X.; GAO, J.; XING, Q.; ZHANG, J.; ZHENG, Y.; LI, X.; LI, S.; FENG, G.; HE, L. **A novel mutation of PAX3 in a Chinese family with Waardenburg syndrome.** Molecular Vision; 12:1001-1008, 2006

READ, A.P.; NEWTON, V.E. **Waardenburg syndrome.** J Med Genet, 34: 656-65; 1997.

REED, W.B.; STONE, V.M.; BORDER, E.; ZIPRKOWSKI, L. **Pigmentary disorders in association with congenital deafness.** Arch Dermatol. 95:176-186, 1967.

RIDGEWAY, A.G.; SKERJANC, I.S. **Pax3 is essential for skeletal myogenesis and the expression of Six1 and Eya2.** J Biol Chem; 276:19033-9, 2001.

RODRIGUES, A.F.; PIRES, A. **Surdez infantil e comportamento parental.** Análise Psicológica, 3 (XX): 389-400; 2002.

ROMITI, N.; DINATO, S.L.M.; GONZALEZ, M.L.S. **Síndrome de Waardenburg.** An. Bras. Dermatol. 62 (516): 394-52, set. dez. 1987.

SANCHES, M.M.; RODRIGUES, G.A.; PEREZ, L.J.; SAGRERA, A.; READ, A.P.; SANCHEZ, G.I. **SLUG(SNAI2)deletions in patients with Waardenburg disease.** Hum Mol Genet 11:3231-36, 2002.

SARIN, Y.K.; MANCHANDA, V. **Shah-Waardenburg Syndrome.** Indian Pediatrics, Vol. 43, 452, May 2006.

SCHAEFER, G.B. **Ten Syndromes most commonly associated with hearing impairment.** Disponível em <<http://www.boystownhospital.org/Hearing/info/genetics/syndromes/ten.asp>> Acessado em: 08 Outubro, 2008.

SEGALA, N.C.C.; TELÓ, G.H.; DINIZ, E.L.M. **Deficiência auditiva neurossensorial bilateral em crianças e adolescentes: etiologias, idade da primeira avaliação e desempenho em testes de audiometria.** Rev. Med. UCPEL, Pelotas, 2(1): 7-11, Jan.-Jun. 2004.

SEIDENARI, S.; GIANNETTI, A.; DI SILVERIO, A. **Sindrome di Waardenburg-Klein e atopia.** Giorn Min Derm. 114:565-568, 1979.

SHAH, K.N.; DALAL, S.J.; DESAI, M.P.; SHET, P.N.; JOSHI, N.C.; AMBANI, L.M. **White forelock, pigmentary disorder of irides, and long segment Hirschsprung disease: possible variant of Waardenburg syndrome.** J Pediatr 99: 432-35, 1981.

SILAN, F.; ZAFER, C.; ONDER, I. **Waardenburg Syndrome in the turkish deaf population.** Genetic Counseling. Vol 17, 41-48, N° 1, 2006.

SELICORNI, A.; GUERNERI, S.; RATTI, A.; PIZZUTI, A. **Cytogenetic mapping of a novel locus for type II Waardenburg Syndrome.** Hum Genet;110:64-7, 2002.

SILVA, E.O; SANTOS, E.A.; SARINHO, E.S.; ARMIDA, P.S.C. **Waardenburg I Syndrome: An Audiometric and Ophthalmologic study.** Rev. Brás. Genet. 14 (3): 791-8, set. 1991.

SIMON, C.; JANNER, M. **Color atlas of pediatric diseases with differential diagnosis.** New York: Internacional Thompson Publishing, 1998.

SMITH, D.W. **Síndromes de Malformações Congênicas.** 192-193, 3ª Edição, 1985.

STEEL, K.P.; BOCK, G.R. **Hereditary inner ear abnormalities in animals.** Archives of Otolaryngology, 109, 22-29, 1983.

STEVENS, P.R. **Anterior lenticonus and the Waardenburg syndrome,** Brit. J. Ophthal. 54, 621-23, 1970.

SUGII, A.; IWAKI, T.; DOI, K.; TAKAHASHI, Y.; YAMAMOTO, K.; FUSE, Y.; KOBAYASHI, R.; KUBO, T. **Cochlear Implant in a Young Child with Waardenburg syndrome.** Adv Otorhinolaryngol. Vol 57:215-19, 2000.

SUYUGUL, Z.; SEVEN, M.; HACIHANEFIOGLU, S.; KARTAL, A.; SUYUGUL, N.; CENANI, A. **Anophthalmia-Waardenburg syndrome: A report of three cases.** American Journal of Medical Genetics, 62, 391-397, 1996.

TAGRA, S.; TALWAR, A.K.; WALIA, R.L.S.; SIDHU, P. **Waardenburg syndrome.** Indian J Dermatol Venereol Leprol., vol. 72, 326-329. Apr. 2006;

TAKEDA, K.; TAKAHASHI, N.; SHIBAHARA, S. **Neuroendocrine Functions Of Melanocytes: Beyond the Skin-Deep Melanin Maker.** Tohoku J. Med.; 211:201-221, 2007.

TAMAYO, M.L.; GELVEZ, N.; RODRIGUEZ, M.; FLOREZ, S.; VARON, C.;MEDINA, D.; BERNAL, J.E. **Screening program for Waardenburg syndrome in Colombia: clinical definition and phenotypic variability.** Am J Med Genet A. Apr 15;146A(8):1026-31, 2008.

TARANI, L.; TOZZI, M.C.; COLLORIDI, F.; INFUSSI, R.; PASQUINO, A.M. **A newborn with dystopia canthorum and white forelock : Un neonato con distopia dei canti e ciuffo bianco.** Ital J Pediatr; 30:272-274, 2004.

TASSABEHJI, M.; READ, A.P.; NEWTON, V.E.; PATTON, M.; GRUSS, P.; HARRIS, R.; STRACHAN, T. **Mutations in the PAX3 causing Waardenburg syndrome type 1 and type 2.** Nat Genet; Vol:3, 26-30, 1993.

TAYBI, H. **Radiology of Syndroms.** Year Book Medical Published, 1975, 1st Edition

TEKIN, M.; TUTAR, E.; ARSAN, S.; ATAY, G.; BODURTHA, J. **Ophthalm-Acromelic Syndrome: Report and Review.** American Journal of Medical Genetics. Vo: 90:150-154, 2000.

TORIELLO, H.V.; REARDON, W. GORLIN, R.J. **Hereditary hearing loss and its syndromes.** Oxford: Oxford University Press (Eds.), 2004.

TORRES, R.; ESCATE, M.; KIKUSHIMA, I.; CASTRO, R. **Albinismo Parcial: Reporte De Tres Casos.** Folia Dermatol; Vol14 (1):35-37, 2003.

TOURAINÉ, R.L.; BITACH, T.A.; MANCEAU, E.; KORSCH, E.; SARDA, P.; PINGAULT, V.; ENCHA-RAZAVI, F.; PELET, A.; AUGÉ, J.; NIVELON-CHEVALLIER, A.; HOLSCHNEIDER, A.M.; MUNNES, M.; DOERFLER, W.; GOOSSENS, M.; MUNNICH, A.; VEKEMANS, M.; LYONNET, S. **Neurological Phenotype in Waardenburg Syndrome Type 4 Correlates with Novel SOX10 Truncating Mutations and Expression in Developing Brain .** Am. J. Hum. Genet. Vol. 66: 1496–1503, 2000.

WAARDENBURG, P.J. **A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness.** Am J Hum Genet. 3:195-253; 1951.

WAGNER, T.; WIRTH, J.; MEYER, J.; ZABEL B.; HELD, M.; ZIMMER, J.; PASSANTES, J.; BRICARELLI, F.D.; KEUTEL, J.; BUSTERT, E. **Autosomal sex reversal and**

campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY – related gene SOX 9. Cell Vol. 79: 1111-1120, 1994.

WALLIS, D.H.; GRANET, D.B.; LEAH LEVI, L. **Waardenburg syndrome, type II. When the Darker Eye Has the Smaller Pupil.** Journal of AAPOS Volume 7 Number 3 , pag 215-16, June 2003.

WANG, C.; KIM, E.; ATTAIE, A.; SMITH, T.N.; WILCOX, E.R.; LALWANI, A.K. **A PAX3 polymorphism (T315K) in a family exhibiting Waardenburg syndrome type 2.** Mol Cell Probes. 12:55-7, 1998.

WERFF, K.R.; BROWN, C.J. **Effect of audiometric configuration of threshold and suprathreshold auditory steady-state responses.** Ear and Hearing, 26(3), 310-326, 2005.

WILLIAMSON, K.F. **Petrus Johannes Waardenburg, MD.** Bristh Journal Of Ophthalmology, 64(3): 224, 1980.

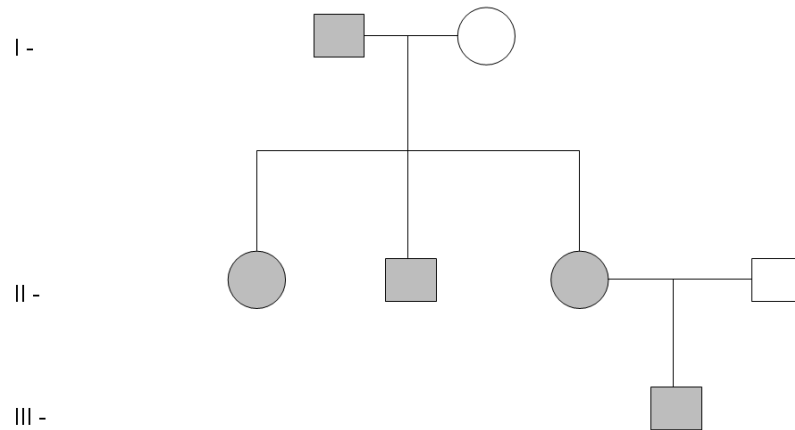
WNI, Who Named It? **Petrus Johannes Waardenburg.** Disponível em: <<http://www.whonamedit.com>>. Acesso em: 16 Setembro, 2007.

XU, L.; THOMPSON, C.S; PFINGST, B.E. **Relative contributions of spectral and temporal cues for phoneme recognition.** Journal of the Accoustical Society of America, 117(5), 3255-3267, 2005.

YOSHINAGO-ITANO, C. **The social emotional ramifications of universal newborn hearing screening, early identification and intervention of children who are deaf and hard of hearing.** In. R. Seewald. & J. Gravel (Eds.), A sound foundation through early amplification: Proceedings of the second internacional conference (pp.221-231). Edmundsbury, UK: St. Edmundsbury Press, 2001.

ANEXO 1

HEREDOGRAMA DO PACIENTE



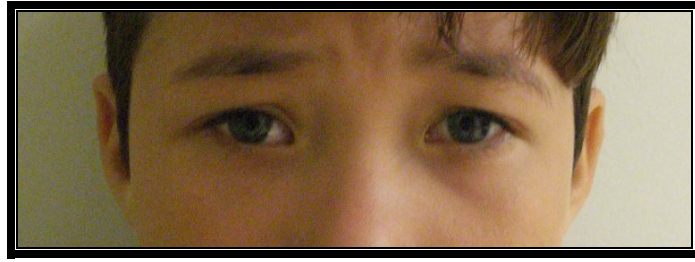
Heredograma do paciente, os pontos de interrogação indicam a presença das seguintes características fenotípicas: encanecimento precoce, mecha branca frontal, alterações de face média, alterações dermatológicas e graus variados de perda auditiva.



Perfil do paciente, notar a acentuada hipoplasia zigomática, e aparência achatada da face média.

Fonte: fotografias cedidas por Juliano R. Ferreira, em 12/05/2008.

ANEXO 2



Base nasal proeminente e alargada, íris de coloração azul brilhante



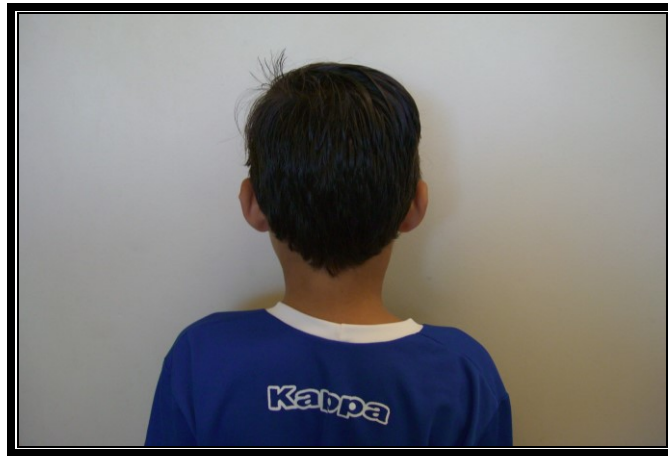
Mecha branca frontal e encanecimento precoce



Lábio inferior espesso e “arco de cúpido” no lábio superior

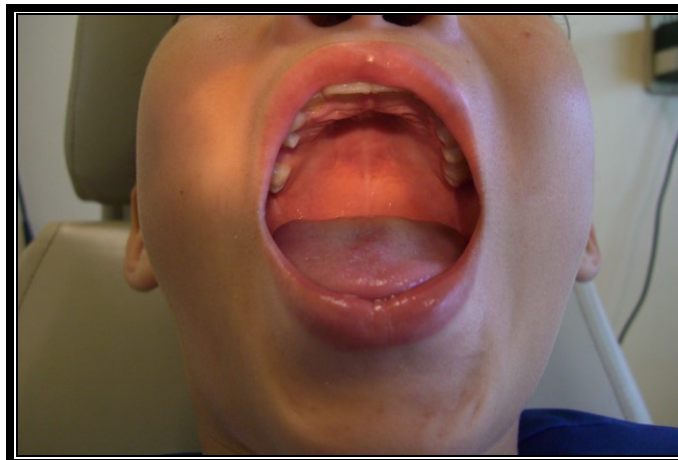
Fonte: fotografias cedidas por Juliano R. Ferreira, em 12/05/2008.

ANEXO 3



Vista posterior do paciente evidenciando implantação normal dos cabelos.

Fonte: fotografias cedidas por Juliano R. Ferreira, em 12/05/2008



Exame otorrinolaringológico evidenciando palato ogival;

Fonte: fotografias cedidas por Juliano R. Ferreira, em 19/05/2008

ANEXO 4



Exame otorrinolaringológico evidenciando hipertrofia amigdaliana, hiperemia de úvula e da parte posterior do orofarínge

Fonte: fotografias cedidas por Juliano R. Ferreira, em 19/05/2008

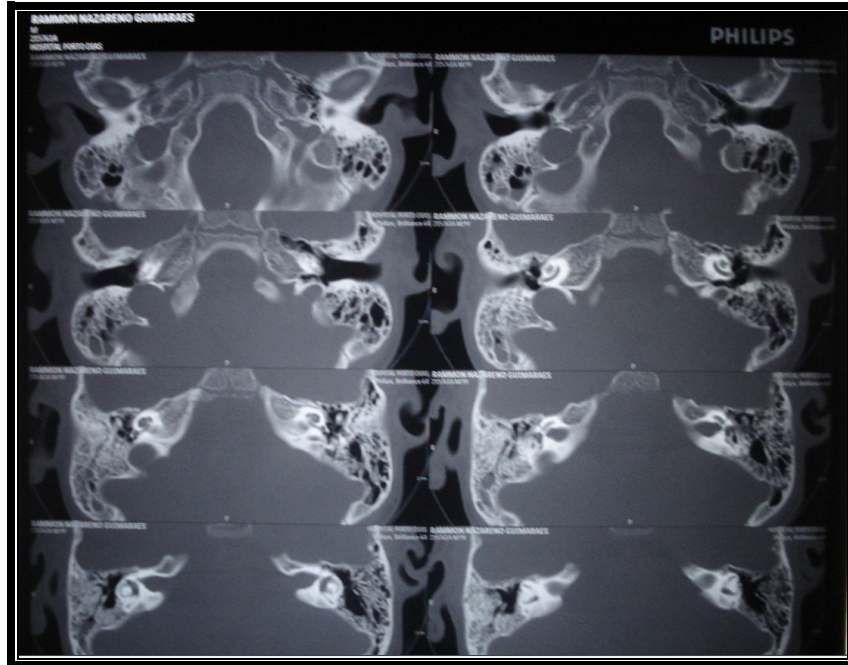


Pé Esquerdo do paciente evidenciando máculas vitiligóide.

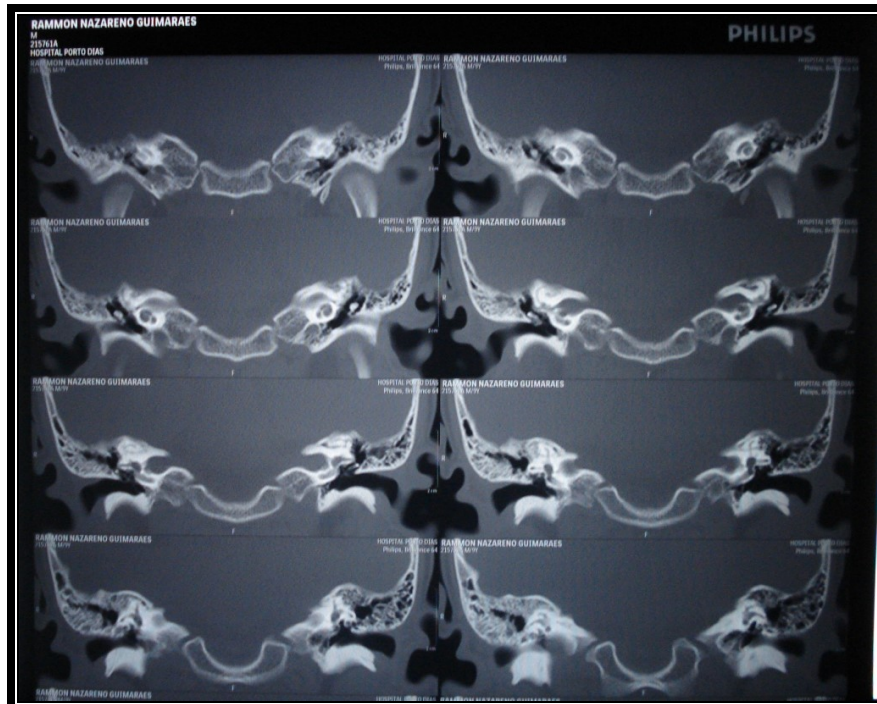
Fonte: fotografias cedidas por Juliano R. Ferreira, em 28/05/2008.

ANEXO 5

Tomografia computadorizada de Mastóides



Tomografia computadoriza da Mastóides



ANEXO 6

Laudo da Tomografia Computadorizada dos ouvidos



NOME: RAMMON NAZARENO GUIMARAES

DR (A): SILVANA NOBRE DE A. MAZIVIERO

EXAME: TC DE OUVIDOS

DATA : 30/05/08

CONVÊNIO: UNIMED 879

OP: PML

Técnica do exame:

As imagens foram obtidas através de técnica helicoidal " MULTI-SLICE ", planos coronal e axial.

As imagens adquiridas foram pós-processadas em " WORKSTATION" , que permitiu reconstruções multiplanares e tridimensionais

Os seguintes aspectos foram observados:

Mastoidite crônica à direita caracterizada por velamento difuso com eburnização das células mastoideas direitas.

Célula mastoidea esquerda com pneumatização normal e septos intercelulares preservados.

Conduitos auditivos internos com cristas falciformes, coclea, vestibulos e canais semi-circulares, aquedutos cocleares e vestibulares de configuração anatomica e densidades normais bilateralmente.

Caixa do timpano, cadeia ossicular, esporão de Chausse, espaço de Prussak, antros mastoideos, janelas ovais, janelas redondas, fendas timpânicas e condutos auditivos externos de aspecto anatomico e simetrico com valores de atenuação normais.

Porções mastoideas timpânicas petrosas e escamosas do osso temporal direito e esquerdo apresentando atenuação e morfologia dentro dos padrões da normalidade.

ANEXO 7



NOME: RAMMON NAZARENO GUIMARAES

Conclusão: O exame de Tomografia Computadorizada dos ouvidos demonstrou características compatíveis com:

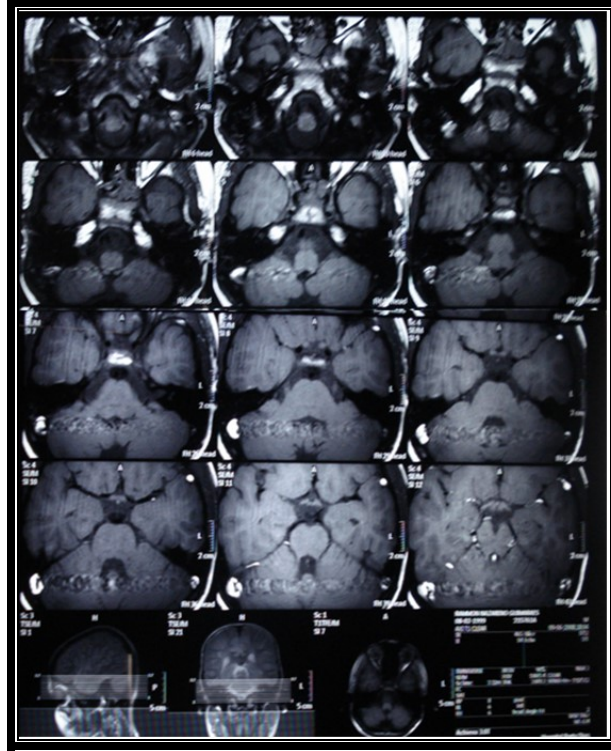
a) Mastoidite crônica à direita .

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Enemezio Martins', is positioned above the printed name.

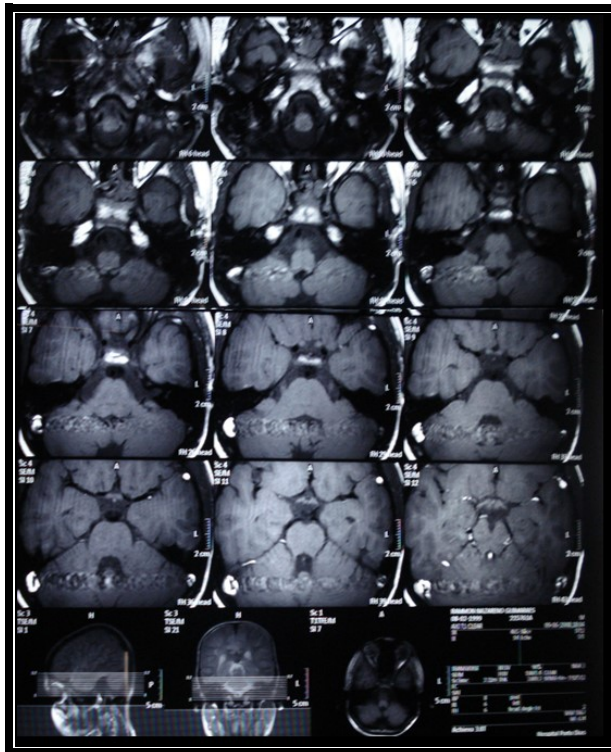
DR. ENEMEZIO MARTINS
Membro Titular do CBR
Prof. ADJ.IV UFPA
Pós-Graduação Pela UFRJ E PUCRJ
Especialização e Res. no IERMN-RJ
Aperf.H.C.UN Valência-Espanha
CRM 701

ANEXO 8

RNM corte axial em T2



RNM corte axial em T1



ANEXO11

Laudo da RNM do Crânio



NOME: RAMMON NAZARENO GUIMARAES

DR (A): SILVANA NOBRE DE A. MAZIVIERO

EXAME: RM DO CRANIO.

DATA : 09/06/08

CONVÊNIO: UNIMED 879

OP: BNM

TÉCNICA DE EXAME:

As seqüências realizadas foram :

- Axial T1
- Axial T2
- Axial 3D FIESTA
- Axial T1 pós gadolínico
- Coronal T1 com supressão de gordura

após a injeção do gadolínico

Os seguintes aspectos foram observados :

Acúmulo de secreção nas células da mastóide à direita.

Condutores auditivos internos simétricos, sem evidências de lesões expansivas nos seus interiores .

Os VII e VIII nervos cranianos foram observados por toda a sua extensão , inclusive com a divisão vestibular e coclear do VIII nervo.

Cisternas dos ângulos ponto cerebelares livres .

Ductos cocleares e vestibulares de morfologia, topografia e intensidade de sinal normais .

Após a injeção do gadolínico não evidenciamos áreas de realce anômalo .

ANEXO 12

Radiografia dos Seios da face



Laudo da radiografia dos seios da face



NOME: RAMMON NAZARENO GUIMARAES
DR (A): HOSPITAL PORTO DIAS
EXAME: SEIOS DA FACE FN/MN/LAT
DATA : 30/05/08
CONVÊNIO: UNIMED 879
OP: LDS

LAUDO

Espessamento da mucosa de revestimento nas paredes de ambos os seios maxilares associado a velamento parcial das celulas etmoidais anteriores.

Seios frontais e esfenoidais com pneumatização e paredes normais.

Velamento dos antros maxilares.

DR. ENEMEZIO MARTINS
Membro Titular do CBR
Prof. ADJ.IV UFPA
Pós-Graduação Pela UFRJ E PUCRJ
Especialização e Res. no IERMN-RJ
Aperf.H.C.UN Valência-Espanha
CRM 701

ANEXO 13

EXAMES AUDIOLÓGICOS

INSTITUTO DE OTOLOGIA AUDIOMETRIA S/C LTDA
 Address: TV 03 DE MAIO Nº 1187 - SÃO BRÁS
 66.060-600, BELÉM, PARÁ, BRASIL
 Tel: (91) 3229-3599 Fax: (91) 3249-6858 No
 E-Mail:

PATIENT DATA
 Family Name: Guimarães Sex: M ID no:
 First Name(s): Rammon Nazareno Age (years): 8 Date (YMD): 2007-05-26
 Address: Trv. Castelo Branco, 40
 Belém, Pará, Brasil
 Title: Tel:
 Examiner: CG E-Mail:

ABR15

Curve	Measured	Rejected	Gain	Masking	Wave Repro	Stimuli/ sec	Low Pass	High Pass	Polarity	Window	Freq.	Sin waves	Rise/Fall	Plateau
80 R	2000	0%	80	Off	76 %	29.7	3000 Hz	50 Hz	Raref.		Click			
80 R	2000	0%	80	Off	0 %	29.7	3000 Hz	50 Hz	Raref.		Click			
60 R	2000	0%	80	Off	0 %	29.7	3000 Hz	50 Hz	Raref.		Click			
80 L	2000	0%	80	Off	0 %	29.7	3000 Hz	50 Hz	Raref.		Click			
80 L	2000	4%	80	Off	28 %	29.7	3000 Hz	50 Hz	Raref.		Click			
70 L	2000	1%	80	Off	0 %	29.7	3000 Hz	50 Hz	Raref.		Click			
80 L	2000	0%	80	Off	0 %	29.7	3000 Hz	50 Hz	Raref.		Click			
80 L	2000	0%	80	Off	61 %	29.7	3000 Hz	50 Hz	Raref.		Click			

ANEXO 14

INSTITUTO DE OTOLOGIA AUDIOMETRIA S/C LTDA

Address: TV 03 DE MAIO N° 1187 - SÃO BRÁS
66 060-600, BELÉM, PARÁ, BRASIL

Tel: (91) 3229-3599 Fax: (91) 3249-6858 No

E-Mail:

PATIENT DATA

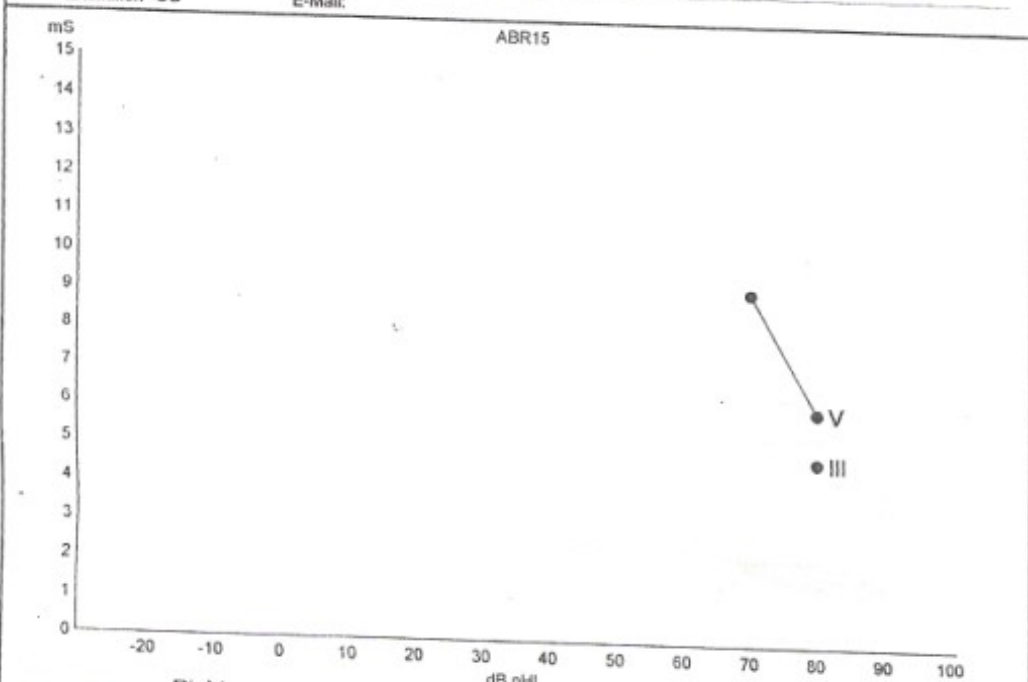
Family Name: Guimarães Sex: M ID no:

First Name(s): Rammon Nazareno Age (years): 8 Date (YMD): 2007-05-26

Address: Trv. Castelo Branco, 40
Belém, Pará, Brasil

Title: Tel:

Examiner: CG E-Mail:



Right										Left							Diff. Right & Left								
dB	I	II	III	IV	V	I-III	III-V	I-V		dB	I	II	III	IV	V	I-III	III-V	I-V		dB	d(I-III)	d(I-V)	d(III-V)	d(V)	
80										80			4.7		6.0			1.3		80					
70										70					9.13					70					
60										60										60					

Printed at : 29/5/2007 12:22:58

Dr. José Cláudio Cordelero
Otorrinolaringologista
CRM 1111

Richard Luciano Pereira
Fonoaudiólogo
CRF 9337/PA

ANEXO 15


**INSTITUTO DE OTOLOGIA
AUDIOMETRIA S/C LTDA.**

- AUDIOMETRIA OCUPACIONAL
- ASSESSORIA TÉCNICA



NOME: RAMMON NAZARENO GUIMARÃES
 IDADE: 8 ANOS
 DN: 08/02/1999
 SOLICITANTE: DR. JOSÉ CLÁUDIO CORDEIRO
 DATA DO EXAME: 26/05/2007

PESQUISA DE POTENCIAL AUDITIVO EVOCADO DE TRONCO ENCEFÁLICO
LAUDO

Equipamento utilizado: Eclipse EP15

Protocolo de Teste: Teste realizado com paciente em estado de alerta, respostas obtidas em derivação contralateral, com o eletrodo ativo em posição Fpz, referência em M1/M2 e eletrodo terra na frente. As respostas foram obtidas nas intensidades de 80dB, 70 dB e 60dB, sendo duplicadas em 80dB, e 70dB. Um estímulo tipo Clik (100mv) foi enviado a um ritmo/taxa de apresentação de 29,7ms. A amostra foi realizada em 2000 promediações, com filtro passa-alto em 100Hz e passa-baixo em 3000Hz e polaridade rarefeita, com janela de 15ms.

CONCLUSÃO:

- Ausência das ondas I, III e V a 80dBNA para clicks com latências absolutas e latências interpicos (I-III, III-V e I-V) ausentes em OD.
- Ausência das ondas I e III e presença da onda V a 80dBNA para clicks, com latência absoluta aumentada e latências interpicos (I-III e I-V) ausentes. E latências interpicos precoces para (III-V) em OE.

Ausência de limiares eletrofisiológicos a 80 dBNA, sugestivos de perda auditiva profunda para clicks em OD.

Limiares eletrofisiológicos a 70 dBNA, sugestivos de perda auditiva severa para clicks em OE.

CONDUTAS:

- Sugere-se uma reavaliação eletrofisiológica em 1 (um) ano para acompanhamento.

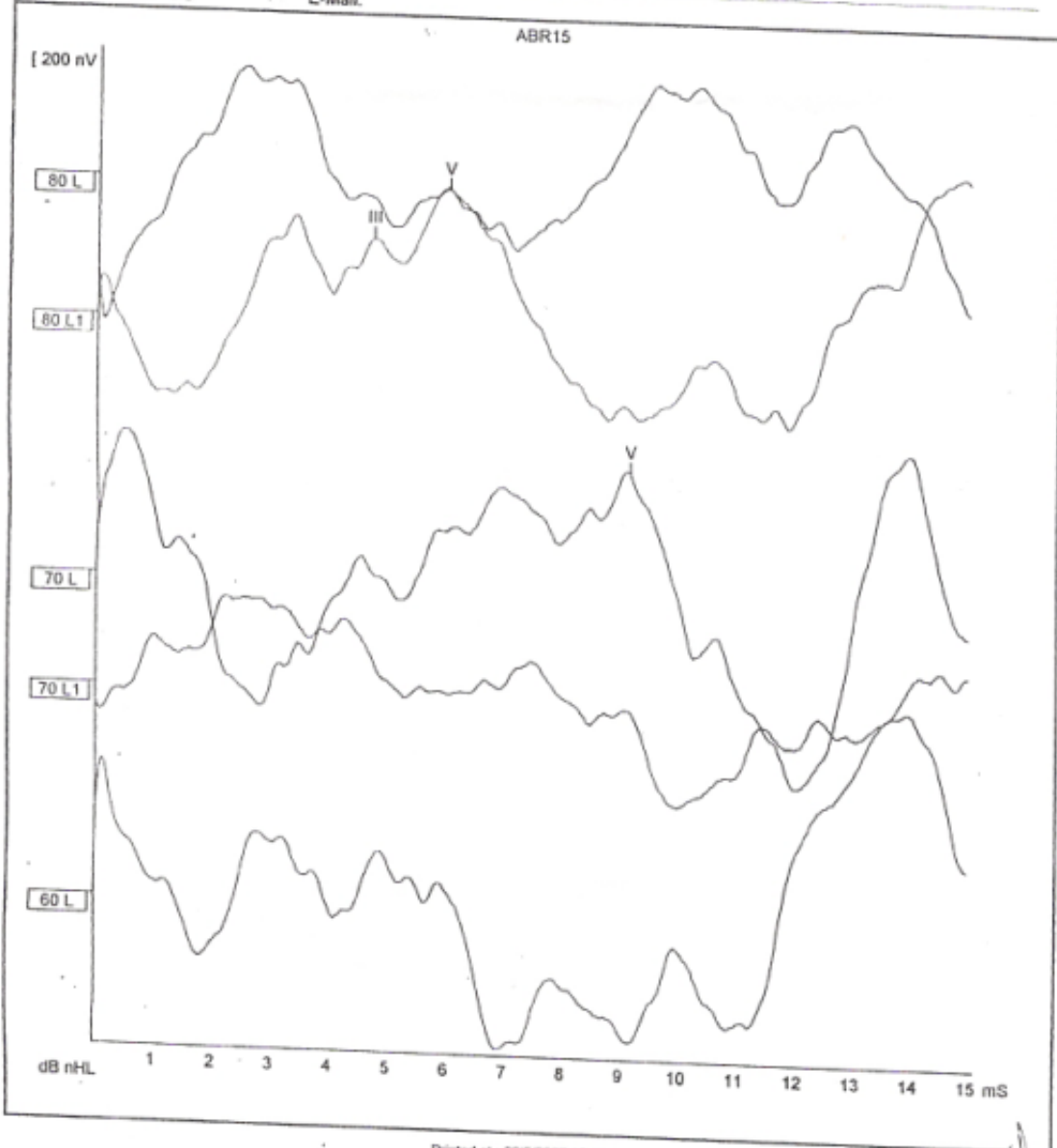
Dr. José Cláudio Cordeiro
 Otorrinolaringologista
 CRM/PA 1111
 (Avaliador)

Fga. Cristiane Guerreiro
 Fonoaudióloga
 CRFa. 6937
 (Examinadora)

ANEXO 16

INSTITUTO DE OTOLOGIA AUDIOMETRIA S/C LTDA
Address: TV 03 DE MAIO Nº 1187 - SÃO BRÁS
66.060-500, BELÉM, PARÁ, BRASIL
Tel: (91) 3229-3599 Fax: (91) 3249-6858 No
E-Mail:

PATIENT DATA
Family Name: Guimarães Sex: M ID no:
First Name(s): Rammon Nazareno Age (years): 8 Date (YMD): 2007-05-26
Address: Trv. Castelo Branco, 40
, Belém, Pará, Brasil
Title: Tel:
Examiner: CG E-Mail:



Printed at : 29/5/2007 12:19:10

Dr. José Cláudio Correio
Otorinolaringologia
CRM 1111

Cláudio Guimarães
Foniatrôlogia
CRF nº 6937/PA

ANEXO 17

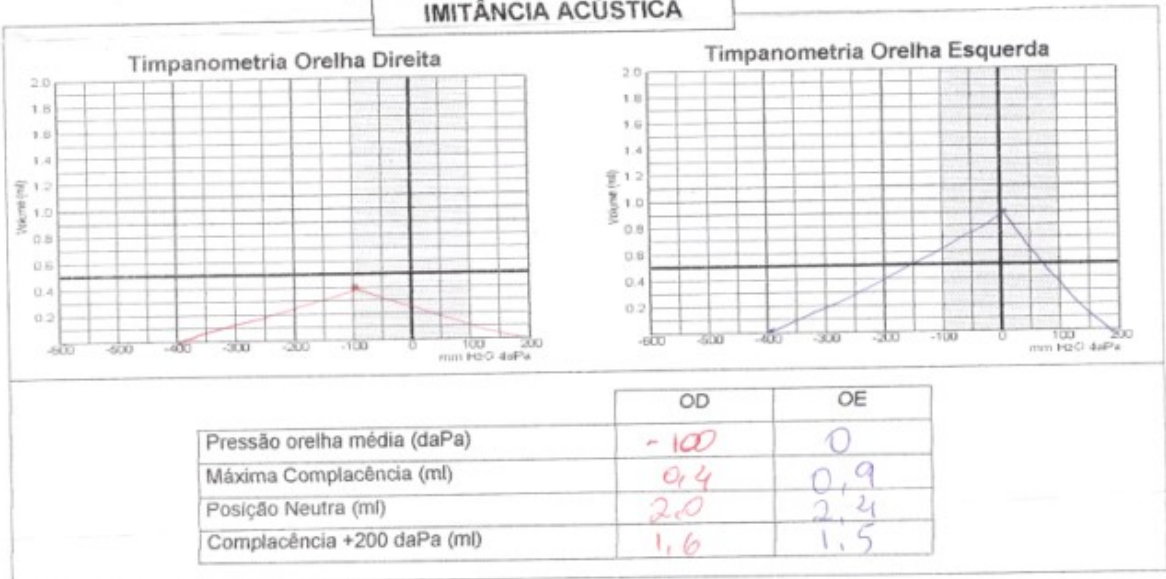


UNIVERSIDADE DA AMAZONIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CLÍNICAS INTEGRADAS - CLÍNICA DE FONOAUDIOLOGIA

AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

Nome: <u>Rammon Nazareno Guimarães</u>	Data do exame: <u>28/08/107</u>
Idade: <u>8 anos</u> DN: <u>08/10/1999</u> Sexo: <u>M</u> Estado Civil: <u>solteiro</u>	Profissão: <u>estudante</u>
Endereço: <u>Tv. Castelo Branco, 40</u>	Telefone: <u>(91) 9145-9178</u>
Encaminhado por: <u>Dr. Augusto César de Menezes Digos</u>	Imitanciômetro: <u>Az-7</u>

IMITÂNCIA ACÚSTICA



Reflexos Acústicos

Orelha Direita						Orelha Esquerda				
Hz	Limiar	Contra OD	Diferença	IPSI	Decay	Limiar	Contra OE	Diferença	IPSI	Decay
500	80	↓	-	↓	/	70	↓	-	↓	/
1000	90	↓	-	↓		95	↓	-	↓	
2000	85	↓	-	↓		95	↓	-	↓	
4000	95	↓	-	↓		110	↓	-	↓	
Sonda na OE						Sonda na OD				

PARECER AUDIOLÓGICO: Curva timpanométrica tipo "C" na orelha direita e curva timpanométrica tipo "A" na orelha esquerda com ausência de reflexo ipsi e contralateral bilateralmente

OBS: _____


ESTAGIÁRIO(S):

Ramona Takameto
Márcio Saul

Dielen C. Barros Lobato Ramos
FONOLOGIA - ESPECIALISTA
EM AURICULOGIA
CRFPA/PA 8363

FONOAUDIÓLOGO(A) SUPERVISOR(A)

ANEXO 18



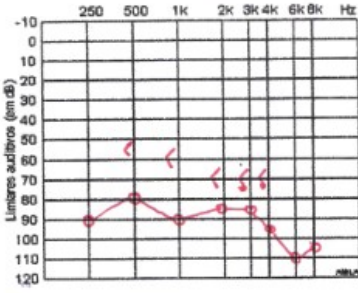
UNIVERSIDADE DA AMAZÔNIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CLÍNICAS INTEGRADAS - CLÍNICA DE FONOAUDIOLÓGIA

AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

Nome: <u>Rammen Nazareno Guimarães</u>				RG: _____	
Idade: <u>8 anos</u>	D.N.: <u>01/02/99</u>	Sexo: <u>M</u>	Estado civil: <u>Solt</u>	Profissão: _____	
Endereço: <u>Av. Castelo Branco 40 - Guamaí</u>				Telefone: () _____	
Audiômetro: <u>GSI G1</u>				Data do exame: <u>04/09/07</u>	
Encaminhado (a) por: <u>Dr. Augusto Dias</u>				Categoria: _____	

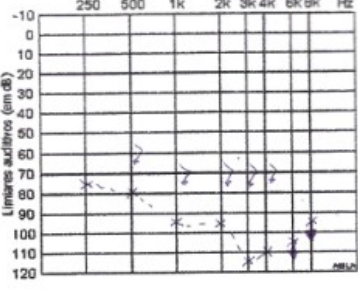
AUDIOMETRIA TONAL

Orelha Direita



VA min.: _____ máx.: _____
 VO min.: _____ máx.: _____

Orelha Esquerda



VA min.: _____ máx.: _____
 VO min.: _____ máx.: _____

LEGENDA

O	VA OD
X	VA OE
<	VO OD
>	VO OE
△	VA OD mascarada
□	VA OE mascarada
∩	VO OD mascarada
∪	VO OE mascarada
↯	Respostas Ausentes
↷	Respostas Ausentes
↵	Respostas Ausentes
↶	Respostas Ausentes

Mascaramento: NB

AUDIOMETRIA VOCAL

Orelha Direita

LDF: 70 dB Mascaramento: _____

LRF: _____ dB

IRF: _____ dB Monossílabos: _____ %

 Dissílabos: _____ %

Mascaramento: _____

Orelha Esquerda

LDF: 75 dB Mascaramento: _____

LRF: _____ dB

IRF: _____ dB Monossílabos: _____ %

 Dissílabos: _____ %

Mascaramento: _____

PARECER AUDIOLÓGICO: Limiar auditivo compatível com perda-seg
ditiva mista com grau severo e configuração descendente na O Direita
e Perda auditiva Neurossensorial de grau severo e configuração
descendente na Orelha esquerda

OBS: _____

Estagiários: Giane B.

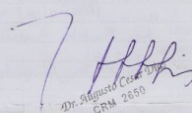
Brena Urubicho

Fonoaudiólogo(a) – Supervisor(a)

Classificação das perdas auditivas quanto à configuração, segundo Silman e Silverman, 1997; Carhart, 1946; Lloyd e Kaplan, 1978

- ascendente

Paciente necessita do uso de Protetor auricular Bi. lateral, uniforme 9db Chuveiro e oses Audiométricas


 Dr. Augusto Dias
 CRM 2650

ANEXO 19

Dra. Silvana Nobre de Assis Maziviero
Otorrinolaringologista - CRM PA 6102
Mestrado e Doutorado pela Santa Casa de São Paulo

Avaliação Audiológica

Nome: Thamilton Nazareno Guimaraes
R.G.: _____ Idade: 16 anos
Médico Solicitante: Dra. Silvana Nobre de Assis Maziviero
Data do Exame: 09/06/08

Assinatura

Instituto de Diagnósticos
Ouvido, Nariz e Garganta
Rua dos Parais, 3001 - Ed. Village Medical Center - Piso Mezanino
Cremateo - Belém - PA
Fone: 3249-0701 / 3248-0978

- Audiometria Clínica
- Audiometria Ocupacional
- Audiometria Infantil
- Avaliação Audiológica Comportamental
- Avaliação de Processamento Auditivo Central
- BERA
- Emissões Otoacústicas
- Teste de Prótese
- Adaptação de Aparelho Auditivo
- Confecção de Protetores Auriculares
- Teste Labiríntico Computadorizado
- Reabilitação Vestibular
- Eletrococleografia

Antêrta Acústica ANSI 3.1 (1991)
Audiômetro Interacústico modelo AC33
Última Calibração: 5/12/2007

ANEXO 20

LOGOaudiometria

Indice de Reconhecimento de Fala (IRF)

Monofonitos	O. Direita		O. Esquerda	
	%	Másc. O.E.	%	Másc. O.D.
Dislábicos				

Observações: Inspeção condutas: PEQUENO

Conclusão: Pequena acuidade, mas normalizada em relação ao oído esquerdo em OD, sendo a pior no oído em OE.
Grande compreensão verbal.
Audição de palavras e frases como cometa - lateral bem lateralmente.

Nome: Severina, J. A.
 Fone: 3333-3333
 CPF: 111-111111-11

Imitanciométria

Limiares Auditivos (em dB)

Legenda:

Procedimento	OD	OE
Procedimento	VA	V
Audiometria	VO	V

Máscaramento:

VA OD _____ dB
 OE _____ dB
 VO OD 00 dB OE 00 dB
 OE _____ dB

Timpanometria

Imitanciómetro: AZ - 7

Complacência Estática

Posição OM (daPa)	O.D.	O.E.
	<u>50</u>	<u>50</u>
Complacência (volume) (ml)	<u>0,7</u>	<u>0,5</u>
Posição Neutra (mm)	<u>1,6</u>	<u>1,5</u>
+ 200 daPa (mm)	<u>0,9</u>	<u>1,0</u>

Reflexo Estapediano Acústico

Freq. (Hz)	Limiar OD	AE D. Contro	AE D. Centro	AE E. Contro	AE E. Centro	AE E. Izo
500	<u>70</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>
1000	<u>85</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>
2000	<u>85</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>
4000	<u>90</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>	<u>↓</u>

ANEXO 21

INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO E PREST. SERV. MÉDICOS S/C
Dra. Silvana Nobre de Assis Maziviero CRM-Pa 6102
Otorrinolaringologia
Mestrado e Doutorado pela Santa Casa de São Paulo
Audiometria e Impedanciometria
Processamento Auditivo Central
Triagem auditiva neonatal (otoemissões acústicas)
Testes vestibulares Computadorizado
Audiometria de tronco cerebral (BERA)
Eletrococleografia
Seleção e Adaptação de Aparelhos Auditivos
Videolaringoscopia Direta / Fibronasofaringolaringoscopia

BERA

Profa. Dra. Silvana Maziviero
CRM-PA 6102

R. dos Parais, 3001 Ed. Village Medical Center - Mezanino - s/ 02
Belém - PA Tel: 3249 - 0701 / 3249 - 0978

ANEXO 22

INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO E PREST. SERV. MÉDICOS S/C
Dra. Silvana Nobre de Assis Maziviero CRM-Pa 8102
Otorrinolaringologia
Mestrado e Doutorado pela Santa Casa de São Paulo
Audiometria e Impedanciometria
Processamento Auditivo Central
Triagem auditiva neonatal (otoemissões acústicas)
Testes vestibulares Computadorizado
Audiometria de tronco cerebral (BERA)
Eletrococleografia
Seleção e Adaptação de Aparelhos Auditivos
Videolaringoscopia Direta / Fibronasofaringolaringoscopia

rammon nazareno guimaraes
 9 anos e 5 meses
 19/06/2008

EXAME REALIZADO COM PACIENTE SOB Sono Natural / estado relaxado, UTILIZANDO EQUIPAMENTO NAVIGATOR PRO, COM FONES DE INSERÇÃO. OS ESTÍMULOS FORAM REALIZADOS COM CLIQUES DE POLARIDADE ALTERNADA (ÊNFASE EM 2000 A 4000 HZ).

Otoscopia: condutos perveos, adequados para realização do exame

CONCLUSÃO:

- FORAM OBTIDAS REPOSTAS DE ONDAS V REPLICÁVEIS ATÉ 90 dB (NA) em orelha direita e ausente á máxima estimulação a esquerda.
- Apresenta atraso em latência absoluta de onda V a direita.
- Sugere disacusia neurosensorial a direita sugerindo componente central. Ausência á máxima estimulação a esquerda.

OBS: O POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO É UM TESTE ELETRÓFISIOLÓGICO QUE MOSTRA UMA BOA CORRELAÇÃO COM O LIMIA R AUDITIVO.



Dra. Silvana Nobre de Assis Maziviero
 Otorrinolaringologista
 CRM-Pa 8102

Profa. Dra. Silvana Maziviero
 CRM-PA 8102

ANEXO 23

<i>Label Index</i>	<i>Epoch</i>	<i>Polars</i>	<i>Pre Post</i>	<i>Averages</i>	<i>Artifacts</i>
A1	16.00	25%	0.00	1689	147
A2	16.00	25%	0.00	1844	329
B1	16.00	25%	0.00	2900	139
B2	16.00	25%	0.00	1818	363
B3	16.00	25%	0.00	1734	157
B4	16.00	25%	0.00	2000	8

Amplifier Parameters

<i>Label Index</i>	<i>Channel</i>	<i>Gain</i>	<i>Low Filter</i>	<i>High Filter</i>	<i>Notch Filter</i>	<i>Artifact Rejection</i>	<i>Input 1</i>	<i>Input 2</i>
A1	1	50000	100	1500	No	47.50	CZ	A1
A2	1	75000	100	1500	No	31.67	CZ	A1
B1	2	100000	100	1500	No	23.80	CZ	A2
B2	2	100000	100	1500	No	23.80	CZ	A2
B3	2	100000	100	1500	No	23.80	CZ	A2
B4	2	100000	100	1500	No	23.80	CZ	A2

EXAME REALIZADO EM SONO NATURAL / ESTADO RELAXADO COM EQUIPAMENTO DE 2 CANAIS E FONES DE INSERÇÃO.


 Dra. Silvana Moreira
 Otorrinolaringologista
 CRM 100.000

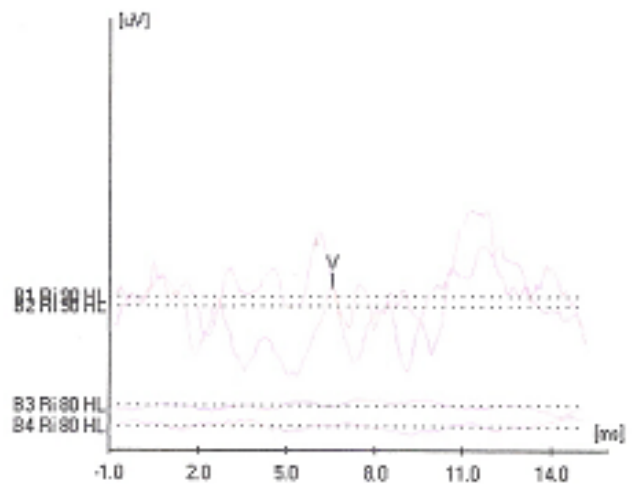
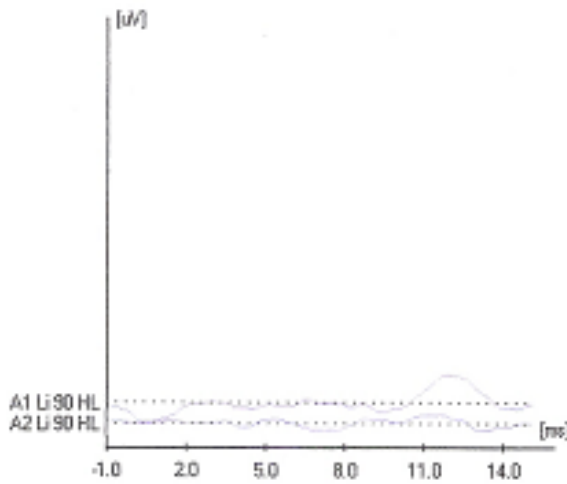
ANEXO 24

EVOKED POTENTIAL REPORT

INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO (OUVIDO, NARIZ, GARGANTA)
 PROFA DRA SILVANA NOBRE DE ASSIS MAZIVIERO
 OTORRINOLARINGOLOGISTA - CRM-PA 6102
 MESTRADO E DOUTORADO PELA SANTA CASA DE SÃO PAULO

Patient: **gimaraes, ramon**
 ID#: **218**

Gender: **Male**
 Birth date: **8/2/1999**



Latencies (ms)

Label Index	I	II	III	IV	V
B2					6.57

Interlatencies (ms)

Label Index	I-III	III-V	I-V

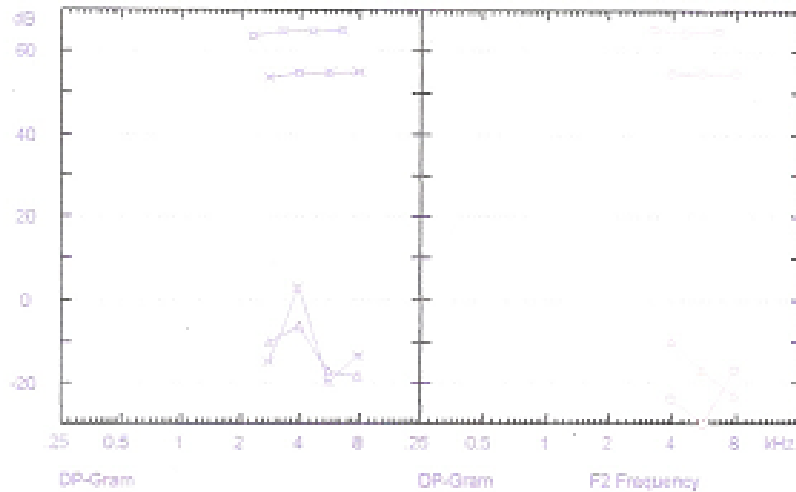
Stimulus Parameters

Label Index	Intensity	Ear	Transducer	Insert Delay	Type	Frequency	Polarity	Ramp	Rise/Fall	Plateau	Rate
A1	90dB HL	Left	Insert Earphone	0.80	Click	N/A	Alternating	N/A	N/A	N/A	27.70
A2	90dB HL	Left	Insert Earphone	0.80	Click	N/A	Alternating	N/A	N/A	N/A	27.70
B1	90dB HL	Right	Insert Earphone	0.80	Click	N/A	Alternating	N/A	N/A	N/A	27.70
B2	90dB HL	Right	Insert Earphone	0.80	Click	N/A	Alternating	N/A	N/A	N/A	27.70
B3	80dB HL	Right	Insert Earphone	0.80	Click	N/A	Alternating	N/A	N/A	N/A	27.70
B4	80dB HL	Right	Insert Earphone	0.80	Click	N/A	Alternating	N/A	N/A	N/A	27.70

ANEXO 25

BIO-LOGIC OTOACOUSTIC EMISSIONS (OAE) REPORT - Page 1 of 1

Lasiname	Firstname	Ear	Date	Protocol
✕ guimaraes	rammom	Left	09-Jun-08	750-8000 Hz Diagnostic Test
○ guimaraes	rammom	Right	09-Jun-08	750-8000 Hz Diagnostic Test



guimaraes rammom :

Left: 09-Jun-08; -: 750-8000 Hz Diagnostic Test: 08F09D04.OAE

L1(dB)	L2(dB)	F1(Hz)	F2(Hz)	GM(Hz)	DP(dB)	NF(dB)	DP-NF(dB)
65.2	55.0	6654	7966	7280	-13.4	-18.5	5.1
64.8	54.7	4686	5623	5133	-19.8	-17.2	-2.6
64.9	54.8	3327	3983	3640	3.0	-6.3	9.3
63.8	53.6	2343	2811	2566	-14.8	-10.1	-4.7

guimaraes rammom :

Right: 09-Jun-08; -: 750-8000 Hz Diagnostic Test: 08F09D05.OAE

L1(dB)	L2(dB)	F1(Hz)	F2(Hz)	GM(Hz)	DP(dB)	NF(dB)	DP-NF(dB)
65.1	54.7	6654	7966	7280	-16.7	-23.3	6.6
64.5	54.7	4686	5623	5133	-31.9	-17.1	-14.8
65.3	54.9	3327	3983	3640	-23.6	-9.8	-13.8

[Signature]
 Dra. Silvana Cristina
 Otonolinguista
 Otol.

ANEXO 26

Laboratórios norte-americanos que realizam o teste genético para SW

Laboratories Providing Clinical Testing of WS

Several genetic laboratories offer clinical testing for WS. Remember that clinical testing is not yet available for all types of WS, and that not every lab provides all types of available tests.

- Boston University School of Medicine
Center for Human Genetics, Boston, MA
Aubrey Milunsky, M.D., D.Sc.

This lab offers genetic sequencing and prenatal diagnosis of WS 1 and WS 2A

- Chapman Institute/Center for Genetic Testing at St. Francis
Genetics Laboratory, Tulsa, OK
Nancy Carpenter, Ph.D., F.A.C.M.G.;
Frederick V. Schaefer, Ph.D., F.A.C.M.G.

Lab provides genetic sequencing and prenatal diagnosis of WS 1, WS 2A, and WS 3

Fonte: *Waardenburg Syndrome. A Volume in the Genetic Syndromes and Communication Disorders Series. Plural Publishing Inc. San Diego, Oxford, Brisbane, pag. 128, 2007*

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Prezado(a) Senhor(a),

V. S^a foi convidado a participar da pesquisa sobre a “SÍNDROME DE WAARDENBURG: RELATO DE UM CASO CLÍNICO.” Esta pesquisa será realizada pelos discentes: Juliano Rocha Ferreira e Lincoln Antonio Aires, alunos do curso de medicina da Universidade Federal do Pará, sob orientação do Prof. Msc. Cláudio Galeno de Miranda Soares para realização do trabalho de conclusão de curso (TCC), e tem como objetivo descrever e analisar as manifestações clínicas presentes em um paciente com a Síndrome de Waardenburg (SW) atendido no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, período de Novembro de 2007 a Abril de 2008.

Esse estudo cooperará com a divulgação da Síndrome de Waardenburg, contribuindo assim com o reconhecimento da doença, e facilitando seu diagnóstico. Além de identificar os doentes o mais precocemente possível, garantido melhor qualidade de vida ao portador da SW.

A sua participação nesta pesquisa é voluntária e não determinará qualquer risco ou desconforto. A pesquisa será realizada através de um questionário padronizado para coleta da anamnese, do exame físico, do acompanhamento semanal, com tempo de duração de uma hora e da avaliação de outros especialistas. Durante a coleta de dados será necessário registrar imagens do participante da pesquisa, através de fotografias, que serão utilizadas com a finalidade exclusiva de divulgação da pesquisa. Também lhe é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento podendo deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

Informo que o(a) Senhor(a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas; e caso sinta necessidade, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde (ICS).

O Senhor tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisas e caso seja solicitado, terá acesso a todas as informações.


Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para a pesquisa que, depois de finalizada, terá seus resultados veiculados no meio acadêmico e científico. Serão resguardados o seu nome, endereço, filiação e qualquer outro dado relacionado à sua identificação, que sob nenhuma hipótese será divulgada.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com o Senhor e outra arquivada com os pesquisadores responsáveis. Abaixo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO:

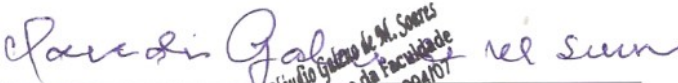
Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, ficando claros para mim, quais são os propósitos da pesquisa, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Declaro ainda que por minha **livre vontade, aceito participar da pesquisa** cooperando com todas as informações, podendo retirar meu consentimento a qualquer momento sem necessidade de justificar o motivo da desistência, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízos ou perda no meu atendimento no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza.


Assinatura do Paciente ou seu Representante Legal

Declaro que assisti a explicação do Dr. Cláudio Galeno de Miranda Soares ao paciente, que compreendeu e retirou suas dúvidas, assim como eu, a tudo o que será realizado na pesquisa.

Assinatura de testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou representante legal para participação no presente estudo.


Prof. Dr. Cláudio Galeno de M. Soares
Diretor Provisor responsável
de Medicina - reg. n.º 3094107

Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-ICS/UFPa) – Complexo de Sala de Aula/CCS – Sala 14 – Campus Universitário, nº 01, Guamá – CEP: 66075-110 – Belém – Pará. Tel: 32017735 E-mail: cepcs@ufpa.br