CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

ERICA PISSAIA FRANZOSI

ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULAR DA SÍNDROME TREACHER COLLINS: RELATO DE CASO

BAURU
2024

ERICA PISSAIA FRANZOSI

ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULAR DA SÍNDROME TREACHER COLLINS: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina - Centro Universitário Sagrado Coração.

Orientador: Prof. Me. Leandro de Andrade Holgado

BAURU
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

F8378a

Franzosi, Erica Pissaia

Aspectos clínicos e molecular da Síndrome Treacher Collins: Relato de Caso / Erica Pissaia Franzosi. -- 2024.

37f. : il.

Orientador: Prof. Me. Leandro de Andrade Holgado

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Disostose mandibulofacial. 2. Anomalias craniofaciais. 3. Genética. 4. Desenvolvimento embrionário. 5. Variabilidade clínica. I. Holgado, Leandro de Andrade. II. Título.

Elaborado por Lidyane Silva Lima - CRB-8/9602

ERICA PISSAIA FRANZOSI

ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULAR DA SÍNDROME TREACHER COLLINS: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina - Centro Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/____.

Banca examinadora:

_____

Prof. Me. Leandro de Andrade Holgado

Centro Universitário Sagrado Coração

_____

Profª. Dra. Fernanda Furlanetto Bellentani

Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais que, abaixo de muito sol, trabalharam dia após dia e abdicaram de suas vidas para que eu, na sombra, pudesse seguir os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus, que desenhou todo o meu caminho e garantiu que eu o cumprisse com o mérito que sempre sonhei. Aos meus pais, Joceli e Luiz, por nunca medirem esforços para que eu pudesse seguir os meus sonhos e conquistar os meus objetivos, me apoiando mesmo quando não entendiam os meus motivos e os meus passos. Ao meu irmão, Eduardo, que, mesmo sem saber, moldou muito da pessoa detalhista que sou hoje. Às amigas que a fiz na faculdade, em especial, à Sáskia, que proporcionaram uma caminhada mais leve e alegre, compartilhando muito do peso vivido durante esses quatro anos e, principalmente, na reta final. Ao meu namorado, Rodrigo, que desde o primeiro momento me apoiou incansavelmente e me ajudou a evoluir como ninguém; secou as minhas lágrimas em diversos momentos de exaustão, e sempre me auxiliou a tomar as decisões mais concisas. Aos meus professores, por fazerem parte da base dessa formação e, em especial, ao meu orientador Leandro e à Priscilla, por todo o auxílio durante a produção desse trabalho.

Ademais, agradeço também ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP, à equipe da Genética-Clínica do Hospital e ao paciente que, gentilmente, cedeu seus dados e possibilitou a realização deste trabalho.

“If we aim to understand the nature of a disease, to predict its prognosis, to elucidate its course and finally treat it prophylactically or therapeutically, we must have clear, precisely defined disease entities before us.”

– Alois Alzheimer

RESUMO

O complexo craniofacial desempenha funções vitais aos indivíduos, incluindo a proteção do cérebro, a facilitação da alimentação e da respiração, e a proteção dos órgãos sensoriais. Seu desenvolvimento se inicia durante a embriogênese, a partir da proeminência frontonasal e dos arcos faríngeos. A complexidade do desenvolvimento craniofacial torna essas estruturas susceptíveis a falhas, resultando em anomalias craniofaciais, que podem ocorrer isoladamente ou como parte de síndromes. A Síndrome Treacher Collins (STC) é uma das mais conhecidas disostoses mandibulofaciais descritas na literatura. Com incidência de 1 a cada 50.000 nascidos vivos, é caracterizada por uma série de anomalias craniofaciais devido à perda excessiva do tecido mesenquimal e está associada a variantes patogênicas localizadas em quatro genes específicos: *TCOF1, POLR1D, POLR1C e POLR1B*. O objetivo deste trabalho foi descrever as características clínicas de um paciente com o diagnóstico de STC identificando as possíveis correlações entre seu genótipo e fenótipo e comparar esses achados com as descrições presentes nos bancos de dados de variantes genéticas. Diante disso, o projeto incluiu um relato de caso clínico de um paciente com STC, acompanhado na Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade São Paulo (HRAC/USP). Dados de prontuário e exames complementares foram analisados após consentimento prévio e demonstraram as seguintes características presentes no paciente: microcefalia, ponte nasal alta, fendas palpebrais inclinadas para baixo, coloboma de pálpebra inferior, hipoplasia de complexo zigomático, microstomia, fissura de palato, micrognatia, microtia tipo III com agenesia de conduto auditivo bilateral e dificuldade respiratória. Foi realizado um exame molecular em que constou a presença de variante patogênica no gene *TCOF1* (OMIM 606847), com variante (NM_001371623.1) c.3039dup. (Thr1014Aspfs*73) em heterozigose, localizada no éxon 18 do cromossomo 5. De acordo com as plataformas de análise de dados de sequenciamento trata-se de uma variante nova, confirmando o diagnóstico de síndrome de Treacher Collins tipo I, com um padrão de hereditariedade autossômico dominante (OMIM 144500). Embora tenha havido muitos avanços nas tecnologias de teste genético, ainda não é possível explicar a grande variabilidade clínica observada nos casos descritos na literatura em associação com as variantes patogênicas, como observado no caso apresentado. Como o exame molecular do paciente revelou uma nova variante do gene *TCOF1*, não foi possível comparar as caraterísticas do caso clínico com outros casos relatados na literatura. No entanto, a complexidade de uma variabilidade clínica como esta realça a importância de uma equipe multidisciplinar para proporcionar uma reabilitação adequada e

melhorar a qualidade de vida destes indivíduos. Por fim, não podemos excluir o fato de que a identificação de uma nova variante no gene *TCOF1* contribui significativamente para avanços na compreensão das condições apresentadas por pacientes com esta síndrome, bem como na compreensão da sua etiologia genética.

Palavras-chave: Disostose mandibulofacial. Anomalias craniofaciais. Genética. Desenvolvimento embrionário. Variabilidade clínica.

ABSTRACT

The craniofacial complex plays an important role in vital functions, including protecting the brain, feeding, breathing, and sensory organs. Its development begins during embryogenesis from the frontonasal prominence and the pharyngeal arches. The complexity of craniofacial development makes these structures susceptible to failure, resulting in craniofacial anomalies, which can occur in isolation or as part of syndromes. Treacher Collins Syndrome (TCS) is one of the most well-known mandibulofacial dysostoses described in the literature. With an incidence of 1 in 50,000 live births, it is characterized by a series of craniofacial anomalies due to excessive loss of mesenchymal tissue and has been associated with pathogenic variants located in four specific genes: *TCOF1, POLR1D, POLR1C*, and *POLR1B*. This study aimed to describe a patient's clinical characteristics diagnosed with TCS, identify possible correlations between its genotype and phenotype, and compare these clinical findings with descriptions reported in genetic variant databases. Because of this, the project included a clinical case report of a patient with TCS, followed up in the Clinical Genetics and Molecular Biology Section of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies by Sao Paulo University (HRAC/USP). Data from medical history and complementary exams were analyzed after signing the consent form and the following clinical findings present in the patient: microcephaly, high nasal bridge, downward slanting palpebral fissures, lower eyelid coloboma, zygomatic complex hypoplasia, microstomia, cleft palate, micrognathia, microtia type III with bilateral ear canal agenesis and breathing difficulties. The molecular test showed the presence of a pathogenic variant in the *TCOF1* gene (OMIM 606847), with variant (NM_001371623.1) c.3039dup. (Thr1014Aspfs*73) in heterozygosity, located in exon 18 of chromosome 5. According to sequencing data analysis platforms, this is a novel variant, confirming a diagnosis of Treacher Collins syndrome type I, with an autosomal dominant inheritance pattern (OMIM 144500). Although there have been many advances in genetic testing technologies, it is still not possible to explain the wide clinical variability observed in the cases described in the literature in association with the pathogenic variants, as observed in the case presented. Since the molecular examination of the patient revealed a novel variant of the *TCOF1* gene, it was impossible to compare the characteristics of the clinical case with other cases reported in the literature. However, the complexity of clinical variability such as this highlights the importance of a multidisciplinary team to provide adequate rehabilitation and improve the quality of life of these individuals. Finally, we cannot exclude the fact that the identification of a novel variant

in the *TCOF1* gene contributes significantly to advances in understanding the conditions presented by patients with this syndrome, as well as in understanding its genetic etiology.

Keywords: Mandibulofacial dysostosis. Craniofacial anomalies. Genetics. Embryonic development. Clinical variability.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Características faciais aos 4 meses de vida 27
Figura 2 - Telerradiografia realizada aos 14 anos e 6 meses 27
Figura 3 - Imagem de tomografia helicoidal em 3D 28
Figura 4 - Características faciais aos 12 anos. 28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação entre as características da STC, sua frequência e a presença no relato de caso 31

LISTA DE ABREVIATURAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DMF	Disostose Mandibulofacial
HRAC/USP	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade São Paulo
STC	Síndrome Treacher Collins
STC1	Síndrome Treacher Collins tipo 1
STC2	Síndrome Treacher Collins tipo 2
STC3	Síndrome Treacher Collins tipo 3
STC4	Síndrome Treacher Collins tipo 4
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Esclarecimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 16

2. REVISÃO DE LITERATURA 18

2.1 Embriologia Craniofacial 18

2.2 Disostoses Faciais Humanas 20

2.2.1 Disostoses Mandibulofaciais 21

2.2.2 Disostoses Acrofaciais 22

3. OBJETIVOS 24

3.1 Objetivos Gerais 24

3.2 Objetivos Específicos 24

4. METODOLOGIA 25

5. RELATO DE CASO 26

6. DISCUSSÃO 29

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS 32

REFERÊNCIAS 33

ANEXOS 38

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP 38

1. INTRODUÇÃO

O complexo craniofacial é responsável por abrigar o cérebro e por protegê-lo. Além de ser considerado essencial para a alimentação e para a respiração, também abriga e protege grande parte dos órgãos sensoriais. Ele é composto por nervos, músculos, cartilagem, ossos e tecido conjuntivo, com desenvolvimento iniciado durante a embriogênese, a partir da formação da proeminência frontonasal e dos arcos faríngeos (Carlson, 2014; Cate, 2013; Roth *et al*., 2021).

Cada arco faríngeo possui uma estrutura básica, sendo sua parte externa composta por ectoderme, que formará as fendas faríngeas (ou sulcos faríngeos). Internamente, são compostos por endoderme, formando as bolsas faríngeas e, nas junções que separam os arcos, em seu núcleo há a presença de mesoderme e de células da crista neural cranianas (Casale; Giwa, 2022; Passos-Bueno *et al*., 2009; Toro-Tobon *et al*., 2023).

As células da crista neural são uma população de células progenitoras multipotentes derivadas do neuroepitélio, que passam por uma série de transformações e migrações até colonizarem a proeminência frontonasal e os arcos faríngeos. Esse conjunto de tecidos (ectoderme, mesoderme, endoderme e células da crista neural), ao interagirem, originam o tecido esquelético, muscular, vascular e nervoso da cabeça e do pescoço (Nanci, 2013; Naqvi *et al*., 2022; Som; Naidich, 2013). Devido à complexidade na embriologia do crânio e da face, suas estruturas estão susceptíveis a falhas em seu desenvolvimento, que resultam em anomalias craniofaciais, as quais podem ocorrer de forma isolada ou com um conjunto de sinais clínicos, que caracterizam uma síndrome (Sadler, 2016; Terrazas *et al*., 2017; Trainor; Andrews, 2013; Wieczorek, 2013).

Dentre as síndromes descritas com anomalias craniofaciais, destacam-se as disostoses faciais, que são caracterizadas por um desenvolvimento atípico de estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos faríngeos. Clinicamente, apresentam hipoplasia do complexo zigomático, hipoplasia maxilar e mandibular e anomalias de orelhas. As disostoses humanas podem ser subdivididas em disostoses mandibulofaciais e acrofaciais, quando os membros são acometidos (Trainor; Andrews, 2013; Schmetz; Amiel; Wieczorek, 2021).

Algumas síndromes foram descritas no grupo das disostoses mandibulofaciais, contudo, a Síndrome Treacher Collins (STC) é a mais conhecida, representada por uma condição rara que acomete 1 em cada 50.000 nascidos vivos. O fenótipo é amplamente variável e as anomalias craniofaciais observadas estão relacionadas com perda excessiva do tecido mesenquimal e consequentes anormalidades no desenvolvimento do primeiro arco

faríngeo (Sun, *et al.*, 2024; Tandon, *et al.*, 2024). É caracterizada por coloboma palpebral, hipoplasia do complexo zigomático, hipoplasia mandibular, avanço de cabelo na região da bochecha, fissura de palato e anomalias de orelha – incluindo estreitamento do canal auditivo e perda auditiva. Uma ampla variabilidade clínica pode ser observada intra e interfamiliar (Kadakia *et al*., 2014; Sanchez *et al*., 2020; Teber *et al*., 2004; Terrazas *et al*., 2017; Trainor; Dixon; Dixon, 2009; Vincent *et al*., 2016*)*.

Com a presença da hipoplasia mandibular, frequentemente é observada a má oclusão dentária (alinhamento anormal) com mordida aberta anterior. A ocorrência de alterações na formação do ouvido externo, envolvendo tamanho, formato e posição, promove atresia dos canais auditivos externos bem como anomalias dos ossículos do ouvido médio. Como consequência dessas alterações, frequentemente a perda auditiva está associada a essa condição. Sinais clínicos como microcefalia e deficiência intelectual foram descritos como menos frequentes (Trainor; Andrews, 2013; Vincent *et al*., 2016).

Até o presente momento, foram relatados quatro subtipos clínicos desta síndrome, descritos como Síndrome Treacher Collins tipo 1 (STC1), decorrente de variantes patogênicas no gene *TCOF1* (OMIM 154500), com localização citogenética em 5q32-q33.1, representando o tipo mais frequente desta condição; STC2, decorrente de variantes patogênicas no gene *POLR1D* (OMIM 613717), com localização citogenética em 13q12.2; STC3, relacionado com variantes patogênicas no gene *POLR1C* (OMIM 248390), com localização citogenética em 6p21.1; e STC4 representado por variantes patogênicas no gene *POLR1B* (OMIM 618939), com localização citogenética em 2q14.1. Esta condição pode ser herdada de maneira autossômica dominante, nos casos de variantes patogênicas nos genes *TCOF1, POLR1B* e *POLR1D,* mas também pode ter sua herança de maneira autossômica recessiva, para variantes patogênicas nos genes *POLR1C e POLR1D* (Dauwerse *et al*., 2011; Sanchez *et al*., 2020; Schaefer, *et al.*, 2014; Schmetz; Amiel; Wieczorek, 2021; Vincent *et al*., 2016).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Embriologia Craniofacial

O desenvolvimento embrionário é dividido em três fases: crescimento, morfogênese e diferenciação. A fase de crescimento envolve a divisão e a produção de produtos celulares. A fase de morfogênese está relacionada ao desenvolvimento da forma, tamanho e de outras características dos órgãos, sendo uma fase que envolve um processo molecular complexo controlado pela expressão e pela regulação de genes específicos de forma ordenada (Naqvi *et al*., 2022; Richmond *et al*., 2018). Já a fase de diferenciação abrange a organização padronizada dos tecidos e órgãos para que ocorra a realização das suas atividades específicas. Neste sentido, durante a quarta e oitava semana de desenvolvimento embrionário ocorre a organização de todas as principais estruturas internas e externas do embrião (Johnston; Sulik, 1989; Moore; Persaud; Torchia, 2016).

Durante a terceira semana de gestação há um evento denominado gastrulação, processo de formação das camadas germinativas, considerado o principal evento durante este período de desenvolvimento embrionário por dar início a morfogênese. Nesta etapa de desenvolvimento as 3 camadas germinativas (ectoderma, endoderma e mesoderma) serão responsáveis pela formação de todos os tecidos e órgãos do corpo. As células de cada camada germinativa irão se dividir, migrar, se agregar e se distinguir em diferentes padrões para formar os distintos sistemas e órgãos (Gilbert; Barresi, 2019; Sadler, 2016). Além das camadas germinativas, as células da crista neural cranianas, são responsáveis por originar diversos tipos celulares, dentre eles, os tecidos conjuntivos e os ossos advindos dos arcos faríngeos. Em conjunto com o desenvolvimento dos arcos faríngeos, a proeminência frontonasal formará a testa e o nariz, ao passo que os arcos faríngeos, especificamente o primeiro e o segundo arcos, originam os maxilares e partes do pescoço (Stranding, 2010; Toro-Tobon *et al*., 2023).

Os arcos faríngeos, desenvolvem-se ao redor da faringe e são numerados de um a seis, sendo que cada arco é composto por uma cartilagem, um nervo craniano associado, músculos, vasos sanguíneos e tecido conjuntivo. Com a evolução do desenvolvimento, cada arco passará por processos de diferenciação e remodelamento para originar as estruturas faciais específicas (Frisdal; Trainor, 2014; Naqvi *et al*., 2022). O primeiro arco faríngeo será responsável pela formação das maxilas superiores, da mandíbula e dos músculos importantes para a mastigação e, por isso, neste momento, este arco também é denominado Arco Mandibular (Frisdal; Trainor, 2014). Ele é separado nas proeminências maxilar e mandibular, em que a proeminência maxilar dará origem à maxila, ao osso zigomático e a uma porção do osso

vômer; já a proeminência mandibular originará a mandíbula e o osso temporal escamoso (Nanci, 2013).

Cada arco faríngeo é revestido externamente por ectoderma e, internamente, por endoderma, tendo sua composição abundante em mesênquima, o qual é originário, primordialmente, das células da crista neural cranianas. Essas células migram para os arcos e se diferenciam em mesênquima, produzindo assim as proeminências mandibular e maxilar. Já na extremidade dorsal da cartilagem do primeiro arco faríngeo, pequenos nódulos se soltam da parte proximal da cartilagem e dão origem a dois ossos da orelha média: martelo e bigorna (Stranding, 2010). A região média da cartilagem retrocede e o tecido conjuntivo ao redor da cartilagem origina o ligamento anterior do martelo e o ligamento esfenomandibular. Por conta disso, considera-se que a cartilagem do primeiro arco faríngeo está diretamente relacionada com o desenvolvimento da orelha (Graham, 2003; Moore; Persaud; Torchia, 2016; Roth *et al*., 2021).

Entre cada arco faríngeo existem sulcos que os separam. O primeiro sulco, localizado entre o primeiro e o segundo arcos faríngeos, com o desenvolvimento do embrião, se aprofunda e se canaliza para o canal auditivo externo. Seis pequenas elevações (ou massas nodulares) se desenvolvem nas extremidades dorsais do primeiro e segundo arcos. O posicionamento inicial do pavilhão auricular encontra-se alojado na parte ventrocaudal da região do pescoço e, com o desenvolvimento mandibular, o pavilhão é empurrado na direção dorsocranial até ser alocado nas laterais da cabeça, ao nível dos olhos, por volta da 32ª semana de gestação. Anomalias de orelha, como microtia ou anotia, surgem com intercorrências durante esse período (Honrado; Bradley; Larrabee Jr., 2018; Zou, 2023).

A embriologia facial, iniciada na quarta semana de gestação, se estende até a oitava semana. O desenvolvimento da face é iniciado com a formação da mandíbula e do lábio inferior, pela migração medial e pela fusão ao longo do plano mediano dos dois arcos mandibulares, localizados ao redor do estomodeu (Johnston; Sulik, 1989; Nanci, 2013).

Já no final da quarta semana, podem ser observados espessamentos bilaterais chamados de placoides nasais, os quais são, inicialmente, convexos, mas se invaginam durante a sexta semana de desenvolvimento embrionário, juntamente com a proliferação mesenquimal ao redor de suas bordas, o que gera elevações denominadas proeminência nasal medial e proeminência nasal lateral. Posteriormente, se formam as fossas nasais, as quais são as precursoras das narinas e das cavidades nasais. As proeminências maxilares emparelhadas também passam pelo processo de proliferação neste período, até concluir a fusão na linha média, finalizando com a formação do lábio e da mandíbula superior e com a formação do

filtro, da pré-maxila e do palato primário. Durante essa fase da embriologia podem ocorrer as fissuras labiopalatinas/orofaciais, devido a falhas na fusão das proeminências maxilares (Honrado; Bradley; Larrabee Jr., 2018; Nanci, 2013).

A formação do palato inicia-se durante a 6ª semana e conclui o seu desenvolvimento por volta da 10ª semana de gestação. O palato primário é originário da fusão entre as proeminências nasais medianas e as proeminências maxilares, e forma a pré-maxila, o que caracteriza uma porção do palato duro, localizado na região anterior ao forame incisivo. Já o palato secundário, começa a se desenvolver durante a oitava semana do desenvolvimento, com o crescimento e a migração inferior e medial dos processos palatinos laterais da maxila. Essas estruturas são separadas pela língua e, com o crescimento mandibular, a língua se desloca anteriormente, o que proporciona que o palato assuma sua posição horizontal, sendo que, também neste período, é observada a formação óssea, o que contribui para completar a formação do palato duro. Uma vez que a formação do palato ocorre do sentido anterior para o sentido posterior, com início no forame incisivo, intercorrências nesse processo podem ser observadas nas formas de fendas palatinas e/ou labiais, em que, dependendo do grau de complicação, a fusão inadequada pode gerar desde a úvula bífida até a fenda completa do palato (Carlson *et al*., 2017; Honrado; Bradley; Larrabee Jr., 2018).

Em resumo, o desenvolvimento craniofacial é regulado por complexas interações entre vias de sinalização celular e regulação gênica. Alterações nesse processo de desenvolvimento resultam em anomalias craniofaciais que podem se apresentar de forma isolada ou associada a outras anomalias, caracterizando as síndromes craniofaciais (Moore; Persaud; Torchia, 2016; Schmetz; Amiel; Wieczorek, 2021; Terrazas *et al*., 2017)

2.2 Disostoses Faciais Humanas

As disostoses faciais são condições geneticamente raras e heterogêneas, resultantes do desenvolvimento anormal do primeiro e segundo arcos faríngeos, que possuem características em comum, como hipoplasia malar e maxilar, associada a displasia das orelhas. Clinicamente, são divididas entre disostoses mandibulofaciais (DMFs) – quando acometem apenas a face – e acrofaciais – quando acometem a face e os membros. Até o momento, muitos quadros clínicos foram descritos. Dentre as DMFs descritas com maior número de casos, pode-se citar a Síndrome Treacher Collins, a DMF tipo Guion-Almeida, a DMF com alopecia e a DMF tipo

Bauru; e como exemplo de disostoses acrofaciais: Síndrome de Nager e Síndrome Richieri-Costa-Pereira (Schmetz; Amiel; Wieczorek, 2021; Terrazas *et al*., 2017; Wieczorek, 2013).

2.2.1 Disostoses Mandibulofaciais

A Disostose Mandibulofacial tipo Guion-Almeida (OMIM 610536), também denominada Disostose Mandibulofacial com Microcefalia é uma condição rara que ocorre pela presença de variantes patogênicas no gene *EFTUD2,* com localização citogenética no cromossomo 17q21.31. Possui herança autossômica dominante e, frequentemente, é causada por uma variante patogênica *de novo*, ou seja, uma variante genética presente pela primeira vez na família (Huang *et al.,* 2016; Lines *et al*., 2012). Inicialmente, um achado clínico característico foi a microcefalia, podendo ter seu início congênito ou após o nascimento, porém, atualmente, o fenótipo foi expandido e nem todos os indivíduos com a variante patogênica apresentam microcefalia. Também faz parte dos sinais clínicos das malformações craniofaciais deficiência intelectual (que varia de leve a grave), perda auditiva condutiva, fissura de palato, atresia coanal, fissura no arco zigomático e assimetria facial. Achados adicionais como, anomalias cardíacas, anomalias nos polegares, atresia do esôfago ou fístula traqueosafágica, anomalias na coluna vertebral, baixa estatura e epilepsia, também foram reportados (Quinzi *et al.*, 2023). Estudos mais recentes de sequenciamento do exoma demonstram que essa condição possui diferentes ocorrências que resultam em variantes patogênicas de haploinsuficiência, como grandes deleções, frameshift, splice-site, nonsense e missense. O gene afetado (*EFTUD2)* codifica uma pequena ribonucleoproteína, a 116kD U5, uma GTPase altamente conservada que possui caráter regulatório no splicing catalítico e na desmontagem no pós-splicing. Diante disso, a Disostose Mandibulofacial tipo Guion-Almeida foi a primeira síndrome de malformações múltiplas atribuída a um defeito do spliceossoma principal, o qual é fundamental para remover introns e ligar éxons durante o processo de transcrição (Trainor; Andrews, 2013). A confirmação dessa condição ocorre pela presença de uma variante patogênica no gene *EFTUD2* identificada por testes genéticos, como o Teste de Gene Único em que ocorre a análise de sequência do *EFTUD2* a fim de detectar pequenas deleções e inserções gênicas, bem como variantes de missense, nonsense e splice-site. Em complemento, para a confirmação do diagnóstico, são avaliados os achados clínicos característicos da Disostose Mandibulofacial tipo Guion-Almeida. Em relação ao tratamento, é necessário acompanhamento de equipe multidisciplinar para que profissionais de cada área específica indiquem a conduta terapêutica mais assertiva

para a reabilitação e qualidade de vida desses pacientes (Huang, *et al.,* 2016; Trainor; Richtsmeier 2015; Vincent *et al*., 2016).

Outra condição observada é a Disostose Mandibulofacial com Alopecia (OMIM 616367) em que foram identificadas mutações missense *de novo* no gene *EDNRA*, com localização no cromossomo 4q31.21. Nesta condição, comumente é observada a substituição do aminoácido Tyr129, o qual é o principal determinante da afinidade preferencial do *EDNRA* pelo subtipo de ligante da endotelina, sendo assim, extremamente importante no desenvolvimento de tecidos derivados das células da crista neural. Diante disso, os pacientes com essa condição apresentam hipoplasia mandibular com micrognatia, anomalias nas orelhas – que podem desencadear problemas auditivos – e nas pálpebras. Podem apresentar fissura de palato, anomalias dentárias e problemas respiratórios. Além disso, a principal característica apresentada por esses pacientes é a presença de alopecia total ou parcial, com ausência ou perda excessiva de cabelo, sobrancelhas e cílios (Gordon, *et al.,* 2015*)*.

A Disostose Mandibulofacial tipo Bauru (OMIM 604830) possui características fenotípicas decorrentes de um hipodesenvolvimento da mandíbula, como hipoplasia do terço médio da face, fissura labiopalatina, estreitamento bitemporal, fendas palpebrais inclinadas para baixo, ponte nasal alta, lábio inferior grosso e evertido, pequenas anomalias nas orelhas e perda auditiva. Ao avaliar exames radiológicos, é possível constatar a presença de inclinação para baixo do arco zigomático, hipoplasia maxilar, côndilos mandibulares hipoplásicos e canal auditivo externo ectópico (Moura *et al*., 2017*)*.

2.2.2 Disostoses Acrofaciais

A Síndrome de Nager (OMIM 154400) é uma condição rara, com padrão autossômico dominante e recessivo, que frequentemente ocorre de maneira espontânea e é um dos exemplos mais conhecidos de disostose acrofacial. Clinicamente, os pacientes que possuem esta síndrome apresentam fissuras palpebrais inclinadas para baixo, micrognatia acentuada, hipoplasia de face média, fissura de palato e anomalias de orelha associada a perda auditiva. Além disso, apresentam anomalias de membros superiores e inferiores, tais como hipoplasia ou agenesia do rádio, sinostose radioulnar, hipoplasia ou agenesia dos polegares, anquilose de articulação temporomandibular, entre outros (Cadieux-Dion *et al*., 2021). Os sequenciamentos de exoma completo demonstram que pacientes com esta condição possuem alterações causais no gene

SF3B4. Foram descritas alterações em frameshift, nonsense, splicing e missense e julga-se que todas essas variações patogênicas codifiquem uma cadeia polipeptídica truncada ou um polipeptídeo alongado com uma extremidade 3´ alterada, com ausência no decaimento do RNA mediado por nonsense (Marszałek-Kruk *et al*., 2023; Trainor; Andrews, 2013).

Por fim, a Síndrome Richieri-Costa-Pereira (OMIM 268305) é causada por variantes patogênicas no gene *EIF4A3*, e possui herança autossômica recessiva, localizada no cromossomo 17q25.3. É caracterizada clinicamente pela micrognatia acentuada, associada a sequência de Robin, fissura mandibular, microstomia, agenesia dos incisivos centrais, anomalias na laringe, perda auditiva e anomalias nos membros (Favaro *et al*., 2011; Schmetz; Amiel; Wieczorek, 2021). Nesta condição, é possível observar variabilidade clínica da fissura mandibular, que pode apresentar desde a fusão anormal até a ausência completa da fusão mandibular. O padrão de herança recessivo está associado, principalmente, à grande quantidade de casos de consanguinidade relatados em pacientes com diagnóstico da síndrome, visto que a maioria dos casos descritos são de uma região em comum, fato esse que corrobora com o padrão de herança recessivo, juntamente com a prevalência de consanguinidade (Favaro *et al*., 2011).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Este trabalho tem como objetivo descrever os achados clínicos de um indivíduo com a Síndrome Treacher Collins em acompanhamento na Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP) e compará-los com os dados moleculares relacionados com a mesma variante patogênica descrita nas bases de dados, além de correlacionar a variabilidade fenotípica dos achados clínicos.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas encontradas em um paciente com diagnóstico da síndrome Treacher Collins, bem como suas variantes patogênicas;
- Identificar uma possível correlação entre o genótipo e o fenótipo apresentados pelo paciente;
- Correlacionar a variabilidade fenotípica dos achados clínicos com casos já descritos anteriormente na literatura.

4. METODOLOGIA

Neste projeto foi realizado um relato de caso clínico de forma descritiva – após aprovação do CEP (Comitê de Ética em Pesquina), com o parecer presente no Anexo A – de um indivíduo com o diagnóstico da Síndrome Treacher Collins em acompanhamento na Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP). Foram verificados dados de prontuário e exames complementares, mediante a assinatura prévia do "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" (TCLE) e "Termo de Assentimento Livre e Esclarecido" (TALE) pelos responsáveis e pelo paciente; o formulário de permissão para uso de registros para fins científicos foi autorizado para o uso das imagens.

Com base na documentação do prontuário, preenchida pelas geneticistas da referida seção, foram coletadas informações referentes a história familiar, dados gestacionais, intercorrências neonatais, desenvolvimento neuropsicomotor, desempenho escolar, evolução clínica do paciente, dados antropométricos (peso, altura e perímetro cefálico) e descrição morfológica das anomalias craniofaciais presentes. Também foram analisados exames radiológicos e genéticos, realizados anteriormente. Assim, os achados clínicos e moleculares foram comparados com as descrições clínicas reportadas na literatura, bem como os dados moleculares.

5. RELATO DE CASO

O paciente faz acompanhamento na Seção de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade São Paulo desde seu primeiro ano de vida. É um adolescente de 14 anos, do sexo masculino, atualmente pesando 36,5kg (P <3), com 1,58cm (P<25) de altura e perímetro cefálico de 49cm (P <2). É o terceiro filho de um casal não consanguíneo e sem alterações. Nasceu de parto normal, a termo, pesando 3.055g e medindo 49cm.

Ao nascer, foi observada microcefalia, ponte nasal alta, fendas palpebrais inclinadas para baixo, coloboma de pálpebra inferior, hipoplasia de complexo zigomático, microstomia, fissura de palato, micrognatia, microtia tipo III com agenesia de conduto auditivo bilateral e dificuldade respiratória – sequência de Robin – (Figura 1). Permaneceu hospitalizado por 44 dias. No primeiro dia de vida foi submetido a traqueostomia e aos 4 meses gastrostomia; fez uso de sonda nasogástrica. Em reavaliação genético-clínica aos 4 anos, não necessitava mais de traqueostomia, pois havia realizado distração osteogênica mandibular bilateral. Evoluiu com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e andou com 3 anos. Na reavaliação aos 6 anos, fazia uso de traqueostomia novamente devido a episódios de apneia obstrutiva do sono e apresentava limitação de abertura bucal. Aos 9 anos havia retirado a traqueostomia e gastrostomia, no entanto, apresentava episódios de apneia obstrutiva do sono novamente e realizou novo procedimento de distração osteogênica mandibular bilateral. Fazia uso de arco vibratório para deficiência auditiva e apresentava miopia e astigmatismo. Em virtude dos episódios de dificuldade respiratória, a cirurgia corretiva de palato foi realizada tardiamente.

Nos exames complementares de videofluoroscopia foi observado laringomalacia e glossoptose (obstrução respiratória tipo II); na tomografia de crânio e face foi observado hipoplasia do vômer e atresia de coanas; na telerradiografia foi identificado perfil facial convexo, dorso nasal proeminente (após rinoplastia), mandíbula rodada para trás, anti-horária em relação ao plano oclusal e microretrognatia com deficiências ósseas no corpo e no ramo da mandíbula (Figura 2). Aos 12 anos realizou reconstrução malar e rinoplastia (Figura 3), e apresentou escoliose e encurtamento de cadeia posterior dos membros inferiores. Aos 13 anos foi possível a realização do exame molecular (sequenciamento do exoma completo), o qual foi identificada a presença de variante patogênica no gene *TCOF1* (OMIM 606847), com variante (NM_001371623.1) c.3039dup. (Thr1014Aspfs*73) em heterozigose, localizada no éxon 18 do cromossomo 5. De acordo com as plataformas de análises de dados de sequenciamento, trata-se de uma variante nova (não descrita anteriormente) confirmando

diagnóstico de Síndrome Treacher Collins tipo I, com padrão de herança autossômica dominante (OMIM 144500). De acordo com dados de literatura (Vincent *et al*., 2016) variantes nesse gene são responsáveis por 63-93% dos casos descritos com essa síndrome.

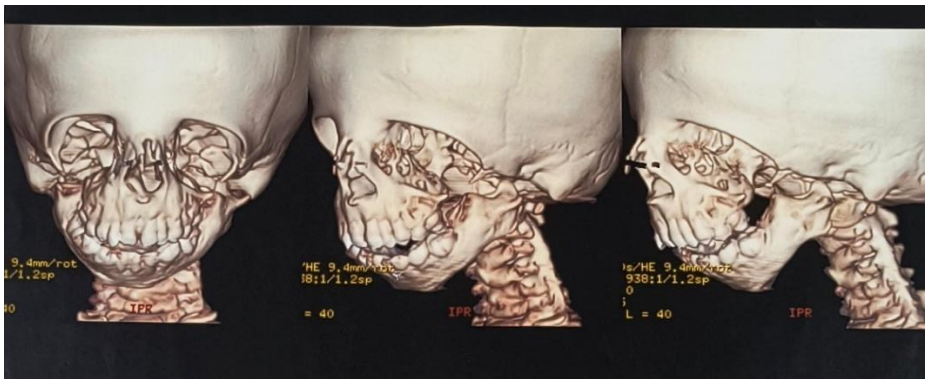
Figura 1 Características faciais aos 4 meses de vida

Legenda: (A) Vista frontal. (B) Perfil direito. (C) Perfil esquerdo.
Nota: Repare em hipoplasia malar, microtia bilateral e acentuada micrognatia.
Fonte: Arquivo HRAC/USP

Figura 2 - Telerradiografia realizada aos 14 anos e 6 meses

Nota: Note perfil facial convexo, via aérea estrita e deficiência mandibular após procedimento de distração osteogênica mandibular.
Fonte: Arquivo HRAC/USP

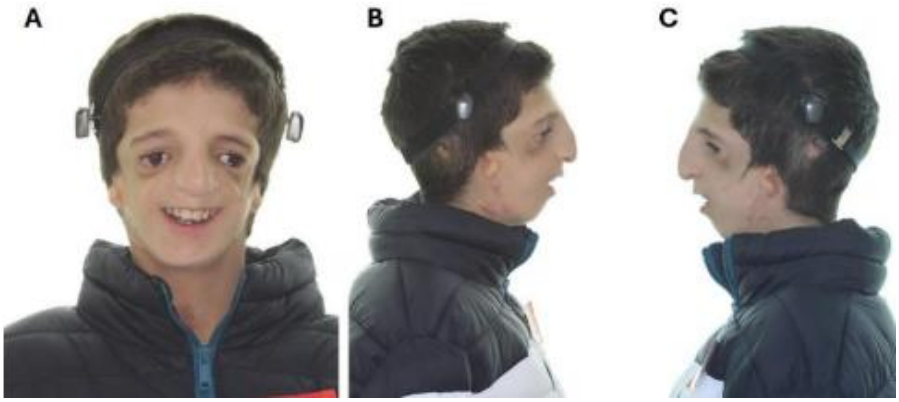
Figura 3 - Imagem de tomografia helicoidal em 3D



Nota: Perceba alterações nas estruturas ósseas da face.

Fonte: Arquivo HRAC/USP

Figura 4 - Características faciais aos 12 anos.



Legenda: (A) Vista frontal. (B) Perfil direito. (C) Perfil esquerdo. Note: evolução fenotípica.

Fonte: Arquivo HRAC/USP

6. DISCUSSÃO

O paciente, um adolescente de 14 anos, é acompanhado na Seção de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais desde o primeiro ano de vida. Apresenta diagnóstico de Síndrome Treacher Collins tipo I, confirmado por análise molecular que identificou uma variante patogênica no gene *TCOF1*. O paciente manifesta uma série de anomalias craniofaciais, incluindo microcefalia, ponte nasal alta, coloboma de pálpebra inferior, hipoplasia do complexo zigomático, microtia tipo III, e fissura de palato. Ao longo dos anos, passou por múltiplas intervenções cirúrgicas e procedimentos para lidar com complicações respiratórias e auditivas. Diante disso, uma vez que a STC apresenta como características coloboma palpebral, hipoplasia do complexo zigomático, hipoplasia mandibular, avanço de cabelo na região da bochecha, fissura de palato e anomalias de orelha – incluindo estreitamento do canal auditivo e perda auditiva (Teber *et al*., 2004; Kadakia *et al*., 2014; Vincent *et al*., 2016; Terrazas *et al*., 2017; Sanchez *et al*., 2020), o diagnóstico do paciente foi confirmado com a combinação das características clínicas específicas e do exame molecular.

A síndrome Treacher Collins apresenta ampla variabilidade clínica, com fenótipo de leve a grave (Teber *et al*., 2004; Kadakia *et al*., 2014). O caso clínico descrito apresentou um fenótipo grave, pois, além dos sinais clínicos classicamente descritos, evoluiu com dificuldade respiratória em vários momentos de seu desenvolvimento, sendo submetido a procedimentos de traqueostomia e distração osteogênica mandibular de forma sucessiva em sua infância e adolescência. Outros achados clínicos, reportados na literatura como menos frequentes, foram relatados, como: alterações de coluna, encurtamento da cadeia posterior dos membros inferiores e alterações oftalmológicas (Vincent *et al.* 2016). Com isso, o conjunto de características e evolução clínica do paciente demonstram um quadro clínico com fenótipo grave dessa condição (Terrazas *et al*., 2017; Sanchez *et al*., 2020).

Nos exames de imagem é possível observar alterações ósseas quando comparadas com o padrão de normalidade do desenvolvimento do crânio presente na literatura (Kadakia *et al*., 2014; Schmetz, Amiel e Wieczorek, 2021). Na Figura 1 pode-se notar a microtia tipo III, micrognatia acentuada – evidenciada também pela presença da traqueostomia – hipertelorismo ocular e avanço de cabelo na região da bochecha. Seguindo para a Figura 2, observa-se a agenesia do arco zigomático, hipoplasia mandibular e maxilar. Já na Figura 3 nota-se no terço médio da face: falha óssea na margem infraorbitária, hipoplasia maxilar, agenesia de arco zigomático e mordida aberta anterior. Na região da mandíbula é possível observar hipoplasia

de ramo mandibular, hipoplasia do processo coronoide e condilar além de agenesia da articulação temporomandibular.

O diagnóstico molecular realizado aos 13 anos revelou que o paciente possui uma variante patogênica nova no gene *TCOF1*, que ainda não foi reportada nas plataformas de análises de dados de sequenciamento, sendo assim, ainda não há relatos dessa variante e de suas implicações nas condições apresentadas por pacientes com essa variante. Esse fato impossibilitou uma comparação entre a variante patogênica e as características clínicas do paciente. Em complemento, ao longo dos anos diversos estudos e hipóteses foram realizados para explicar a base celular dessa condição, envolvendo padrões anormais de migração de células da crista neural, domínios anormais de apoptose, entre outros. Contudo, segundo um estudo publicado em 2009 por Trainor, Dixon e Dixon, alterações no gene *TCOF1* não demonstraram ter influência na migração das células da crista neural, mas sim em uma possível apoptose demasiada, fato esse que explicaria as características hipoplásicas do crânio e da face.

Diante disso, foi disposto na tabela 1 as características encontradas em pacientes que possuem a STC definidas como: muito frequentes, frequentes, menos frequentes e raros (Barbosa; Huston, 2004); além das características apresentadas pelo paciente estudado neste relato de caso. Com isso, por meio de uma comparação, é possível observar que o paciente possui todas as características listadas como “muito frequentes” e “frequentes” por Barbosa e Huston (2004). Dentre as características apontadas como “menos frequentes”, o paciente não apresentou apenas uma das três características: malformações cardíacas. Já dentre as características apontadas como raras, o paciente apresentou malformação de raquis (escoliose), microcefalia e atraso no desenvolvimento motor, representando três das cinco características.

Tabela 1 – Relação entre as características da STC, sua frequência e a presença no paciente

CARACTERÍSTICAS DA STC	**FREQUÊNCIA**	**CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE**
Fendas palpebrais inclinadas para baixo	Muito frequentes (>75%)	+
Hipoplasia malar / hipoplasia dos ossos zigomáticos		+
Perda auditiva condutiva		+
Hipoplasia mandibular com micro ou retrognatia		+
Atresia do canal auditivo externo	Frequentes (30-75%)	+
Microtia		+
Coloboma de pálpebra inferior		+
Atraso no desenvolvimento da fala		+
Anomalias dentárias		+
Deslocamento de pelos pré-auriculares		+
Fissura de Palato	Menos frequentes (10-30%)	+
Estenose/atresia coanal		+
Malformação cardíaca		-
Malformação do raquis	Raros (<10%)	+
Malformação renal		-
Microcefalia		+
Deficiência intelectual / atraso no desenvolvimento motor		+
Anomalia de membro		-

Legenda: (+) característica presente no paciente; (-) característica ausente no paciente

Fonte: Modificado de Barbosa; Jabs; Huston, 2004.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora haja muitos avanços nas tecnologias de exames genéticos, ainda não é possível explicar a ampla variabilidade clínica observada nos casos descritos na literatura em associação com as variantes patogênicas, como observado no caso apresentado. Uma vez que no exame molecular do paciente foi laudado uma variante patogênica nova, isso impossibilitou a comparação das características do caso clínico com outros casos reportados na literatura. Contudo, a complexidade de quadros clínicos como esse evidenciam a importância assistencial de uma equipe multidisciplinar para uma reabilitação adequada, visando a qualidade de vida desses indivíduos. Por fim, não podemos excluir o fato de que a identificação de uma nova variante no gene *TCOF1* contribui de forma significativa para os avanços na compreensão das condições apresentadas por pacientes com essa síndrome, bem como na compreensão de sua etiologia genética.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, M.; JABS, E.W.; HUSTON, S. Síndrome de Treacher Collins. 2004 Jul 20 [Atualizado 2024 Jun 20]. Em: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, *et al*., editores. **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1532/

CADIEUX-DION, M.; HUGHES, S.; ENGLEMAN, K.; RUSH, E.T.; SAUNDERS, C. Nager syndrome in patient lacking acrofacial dysostosis: Expanding the phenotypic spectrum of SF3B4-related disease. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 185, n. 5, p. 1515–1518, 2021.

CARLSON, B. M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. 5ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2014.

CARLSON, J. C.; TAUB, M.A.; FEINGOLD, E.; BEATY, T.H.; MURRAY, J.C.; MARAZITA, M.L.; LESLIE, E.J. Identifying genetic sources of phenotypic heterogeneity in orofacial clefts by targeted sequencing. **Birth defects research**, v. 109, n. 13, p. 1030–1038, 2017.

CASALE, J.; GIWA, A. O. Branchial Arches. **StatPearls. Treasure Island**, 2022.

DAUWERSE, J. G.; DIXON, J.; SELAND, S.; AL RUIVENKAMP, C.; VAN HAERINGEN, A.; HOEFSLOOT, M.H.; PETERS, D.J.M.; CLEMENT-DE BOERS, A.; DAUMER-HAAS, C.; MAIWALD, R.; ZWEIER, C.; KERR, B.; COBO, A.M.; TORAL, J.F.; HOOGEBOOM, U.J.M.; LOHMANN, D.R.; HEHR, U.; DIXON, M.J.; BREUNING, M.H.; WIECZOREK, D. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. **Nature genetics**, v. 43, n. 1, p. 20–22, 2011.

FAVARO, F. P.; ZECHI-CEIDE, R.M.; ALVAREZ, C.W.; MAXIMINO, L.P.; ANTUNES, L.F.B.B.; RICHIERI-COSTA, A. GUION-ALMEIDA, M.L. Richieri-Costa-Pereira syndrome: a unique acrofacial dysostosis type. An overview of the Brazilian cases. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 155A, n. 2, p. 322–331, 2011.

FRISDAL, A.; TRAINOR, P. A. Development and evolution of the pharyngeal apparatus: Development and evolution of the pharyngeal apparatus. **Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology**, v. 3, n. 6, p. 403–418, 2014.

GILBERT, S.F.; BARRESI, M.J.F. **Biologia do desenvolvimento**. Artmed Editora, 2019.

GORDON, C. T.; WEAVER, K.N.; ZECHI-CEIDE, R.M.; MADSEN, E.C.; TAVARES, A.L.P.; OUFADEM, M.; KURIHARA, Y.; ADAMEYCO, I.; PICARD, A.; BRETON, S.; PIERROT, S.; BIOSSE-DUPLAN, M.; VOISIN, N.; MASSON, C.; BOLE-FEYSOT, C.; NITSCHKÉ, P.; DELRUE, M.A.; LACOMBE, D.; GUIONS-ALMEIDA, M.L.; MOURA, P.P.; GARIB, D.G.; MUNNICH, A.; ERNFORS, P.; HUFNAGEL, R.B.; HOPKIN, R.J.; KURIHARA, H.; SAAL, H.M.; WEAVER, D.D.; KATSANIS, N.; LYONNET, S.; GOLZIO, C. CLOUTHIER, D.E.; AMIEL, J. Mutations in the endothelin receptor type A cause mandibulofacial dysostosis with alopecia. **The American Journal of Human Genetics**, v. 96, n. 4, p. 519–531, 2015.

GRAHAM, A. Development of the pharyngeal arches. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 119A, n. 3, p. 251–256, 2003.

HONRADO, M. D.; BRADLEY, D. T.; LARRABEE, W. F. **Chapter 1 - Facial Embryology Author links open overlay panel Carlo P**. [s.l: s.n.].

HUANG, L.; VANSTONE, M.R.; HARTLEY, T.; OSMOND, M.; BARROWMAN, N.; ALLANSON, J.; BAKER, L.; DABIR T.A.; DIPPLE, K.M.; DOBYNS, W.B.; ESTRELLA, J.; FAGHFOURY, H.; FAVARO, F.P.; GOEL, H.; GREGERSEN, P.A.; GRIPP, K.W.; GRIX, A.; GUIOON-ALMEIDA, M.L.; HARR, M.H.; HUDSON, C.; HUNTER, A.G.W.; JOHNSON, J.; JOSS, S.K.; KIMBALL, A.; KINI, U.; KLINE, A.D.; LAUZON, J.; LILDBALLE, D.L.; LÓPEZ-GONZÁLES, V.; MARTINEZMOLES, J.; MELDRUM, P.; MIRZAA, G.M.; MOREL, C.F.; MORTON, J.E.V.; PYLE, L.C.; QUINTERO-RIVERA, F.; RICHER, J.; SCHEUERLE, A.E.; SCHONEWOLF-GREUKICH, B.; SHEARS, D.J.; SILVER, J.; SMITH, A.C.; TEMPLE, I.K.; UCLA Clinical Genomics Center; KAMP, J.M.VDK.; DIJK, F.S.V.; VANDERSTEEN, A.M.; WHITE, S.M.; ZACKAI, E.H.; ZOU, R.; Care4Rare Canada Consortium; BULMAN, D.E.; BOYCOTT, K.M.; LINES, M.A. Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: Mutation and database update. **Human mutation**, v. 37, n. 2, p. 148–154, 2016.

JOHNSTON, M. C.; SULIK, K. K. Desenvolvimento da Face e da Cavidade Oral. *In:* BHASKAR, S. N. (org.). **Histologia e Embriologia Oral de Orban**. Editora Artes Médicas LTDA, 1989. p.1-24.

KADAKIA, S.; HELMAN, S.N.; BADHEY, A.K.; SAMAN, M.; DUCIC, Y. Treacher Collins Syndrome: the genetics of a craniofacial disease. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 78, n. 6, p. 893–898, 2014.

LINES, M. A.; HUANG, L.; SCHWARTZENTRUBER, J.; DOUGLAS, S.L.; LYNCH, D.C.; BEAULIEU, C.; GUION-ALMEIDA, M.L.; ZECHI-CEIDE, R.M.; GENER B.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; NAVA, C.; BAUJAT, G.; HORN, D.; KINI, U.; CALIEBE, A.; ALANAY, Y.; UTINE, G.E.; LEV, D.; KOHLHASE, J.; GRIX, A.W.; LOHMANN, D.R.; HEHR, U.; BOHM, D.; FORGE Canada Consortium; MAJEWSKI, J.; BULMAN, D.E.; WIECZOREK, D.; BOYCOTT, K.M. Haploinsufficiency of a spliceosomal GTPase encoded by EFTUD2 causes mandibulofacial dysostosis with microcephaly. **The American Journal of Human Genetics**, v. 90, n. 2, p. 369–377, 2012.

MARSZAŁEK-KRUK, B. A.; MYSLIWIEC, A.; LIPOWICZ, A.; WOLANSKI, W.; KULESA-MROWIECKA, M.; DOWGIERD, K. Children with rare Nager syndrome-literature review, clinical and physiotherapeutic management. **Genes**, v. 15, n. 1, 2023.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Embriologia Clínica**. v. 10, 2016.

MOURA, P. P.; KOKITSU-NAKATA, N.M.; YATABE, M.S.; VENDRAMINI-PITTOLI, S.; HORI, P.H.; GUION-ALMEIDA, M.L.; GARIB, D.G.; RICHIERI-COSTA, A.; ZECHI-CEIDE, R.M. Mandibulofacial dysostosis Bauru type: Refining the phenotype. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 173, n. 7, p. 1747–1753, 2017.

NANCI, A. **Histologia oral de Ten Cate: desenvolvimento, estrutura e função.** 8ª edição, Elsevier, St. Louis, 2013.

NAQVI, S.; HOSKENS, H.; WILKE, F.; WEINBERG, S.M.; SHAFFER, J.R.; WALSH, S.; SHRIVER, M.D.; WYSOCKA, J.; CLAES, P. Decoding the human face: Progress and challenges in understanding the genetics of craniofacial morphology. **Annual review of genomics and human genetics**, v. 23, n. 1, p. 383–412, 2022.

PASSOS-BUENO, M. R.; ORNELAS, C. C.; FANGANIELLO, R. D. Syndromes of the first and second pharyngeal arches: A review. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 149A, n. 8, p. 1853–1859, 2009.

QUINZI, V.; DE LUCA, C.; GIOVANNETTI, F.; SPLENDIANI, A.; COCCIADIFERRO, D.; CAPOLINO, R.; BRANCATI, F.; MARZO, G. First and second branchial arch involvement in mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida type. **European journal of paediatric dentistry: official journal of European Academy of Paediatric Detistry**, v. 24, n. 4, p. 334–336, 2023.

RICHMOND, S.; HOWE, L.J.; LEWIS, S.; STERGIAKOULI, E.; ZHUROV, A. Facial genetics: A brief overview. **Frontiers in genetics**, v. 9, p. 462, 2018.

ROTH, D. M.; BAYONA, F.; BADDAM, P.; GRAF, D. Craniofacial development: Neural crest in molecular embryology. **Head and neck pathology**, v. 15, n. 1, p. 1–15, 2021.

SADLER, T. W. Langman. **Embriologia Médica**, 13ª edição. Rio de Janeiro: Editora, 2016.

SANCHEZ, E.; LAPLACE-BUILHÉ, B.; MAU-THEM, F.T.; RICHARD, E.; GOLDENBERG, A.; TOLER, T.L.; GUIGNARD, T.; GATINOIS, V.; VICENT, M.; BLANCHET, C.; BOLAND, A.; BIHOREAU, M.T.; DELEUZE, JF.; OLASO, R.; NEPHI, W.; LUDECKE, HJ.; VERHEIJ, J.B.G.M.; MOREAU-LENOIR, F.; DENOYELLE, F.; RIVIÈRE, JB.; LAPLANCHE, JL.; WILLING, M.; CAPTIER, G.; APPARAILLY, F.; WIECZOREK, D.; COLLET, C.; DJOUAD, F.; GENEVIÈVE, D. POLR1B and neural crest cell anomalies in Treacher Collins syndrome type 4. **Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 22, n. 3, p. 547–556, 2020.

SCHAEFER, E.; COLLET, C.; GENEVIEVE, D.; VINCENT, M.; LOHMANN, DR.; SANCHEZ, E.; BOLENDER, C.; ELIOT, MM.; NÜRNBERG, G.; PASSOS-BUENO, MR.; WIECZOREK, D.; VAN MALDERGEM, L.; DORAY, B. Autosomal recessive POLR1D mutation with decrease of TCOF1 mRNA is responsible for Treacher Collins syndrome. **Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 16, n. 9, p. 720–724, 2014.

SCHMETZ, A.; AMIEL, J.; WIECZOREK, D. Genetics of craniofacial malformations. **Seminars in fetal & neonatal medicine**, v. 26, n. 6, p. 101290, 2021.

SOM, P. M.; NAIDICH, T. P. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: Early face and lateral nasal cavities. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 34, n. 12, p. 2233–2240, 2013.

STANDRING, S. **Gray´s Anatomia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. v. 40

SUN, H.; XU, X.; CHEN, B.; WANG, Y.; LYU, J.; GUO, L.; YUAN, Y.; REN, D. A novel intronic TCOF1 pathogenic variant in a Chinese family with Treacher Collins syndrome. **BMC medical genomics**, v. 17, n. 1, p. 75, 2024.

TANDON, T.; THAKRAL, A.; MOORTHY, D.; SATANI, K.; ROGER, K. A Novel Variant of Treacle Ribosome Biogenesis Factor 1 (TCOF1) Gene Manifesting as Treacher Collins Syndrome. **Cureus** 16(8): e66873. DOI 10.7759/cureus.66873.

TEBER, O. A.; GILLESSEN-KAESBACH, G.; FISCHER, S.; BÖHRINGER, S.; ALBRECHT, B.; ALBERT, A.; ARSLAN-KIRCHNER, M.; HAAN, E.; HAGEDORN-GREIWE, M.; HAMMANS, C.; HENN, W.; HINKEL, G. K.; KÖNIG, R.; KUNSTMANN, E.; KUNZE, J.; NEUMANN, L. M.; PROTT, E. C.; RAUCH, A.; ROTT, H. D.; SEIDEL, H.; SPRANGER, S.; SPRENGEL, M.; ZOLL, B.; LOHMANN, D.R.; WIECZOREK, D. Genotyping in 46 patients with tentative diagnosis of Treacher Collins syndrome revealed unexpected phenotypic variation. **European journal of human genetics: EJHG**, v. 12, n. 11, p. 879–890, 2004.

TERRAZAS, K.; DIXON, J.; TRAINOR, P.A.; DIXON, M.J. Rare syndromes of the head and face: mandibulofacial and acrofacial dysostoses: Mandibulofacial and acrofacial dysostoses. **Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology**, v. 6, n. 3, p. e263, 2017.

TORO-TOBON, S.; MANRIQUE, M.; PAREDES-GUTIERREZ, J.; MANTILLA-RIVAS, E.; OH, H.; AHMAND, L.; OH, A.K.; ROGERS, G.F. Pharyngeal arches, chapter 1: Normal development and derivatives. **The journal of craniofacial surgery**, v. 34, n. 7, p. 2237–2241, 2023.

TRAINOR, P. A.; ANDREWS, B. T. Facial dysostoses: Etiology, pathogenesis and management: AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART C (SEMINARS IN MEDICAL GENETICS). **American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics**, v. 163C, n. 4, p. 283–294, 2013.

TRAINOR, P. A.; RICHTSMEIER, J. T. Facing up to the challenges of advancing Craniofacial Research: Challenges of Advancing Craniofacial Research. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 167, n. 7, p. 1451–1454, 2015.

TRAINOR, P.A.; DIXON, J.; DIXON, M.J. Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. **European Journal of Human Genetics**, 2009. p. 275–283. Disponível em: https://www.nature.com/articles/ejhg2008221

VINCENT, M.; GENEVIÈVE, D.; OSTERTAG, A.; MARLIN, S.; LACOMBE, D.; MARTIN-COIGNARD, D.; COUBES, C.; DAVID, A.; LYONNET, S.; VILAIN, C.; DIEUX-COESLIER, A.; MANOUVRIER, S.; ISIDOR, B.; JACQUEMONT, M. L.; JULIA, S.; LAYET, V.; NAUDION, S.; ODENT, S.; PASQUIER, L.; PELRAS, S.; PHILIP, N.; PIERQUIN, G.; PRIEUR, F.; ABOUSSAIR, N.; ATTIE-BITACH, T.; BAUJAT, G.; BLANCHET, P.; BLANCHET, C.; DOLLFUS, H.; DORAY, B.; SCHAEFER, E.; EDERY, P.; GIULIANO, F.; GOLDENBERG, A.; GOIZET, C.; GUICHET, A.; HERLIN, C.; LAMBERT, L.; LEHEUP, B.; MARTINOVIC, J.; MERCIER, S.; MIGNOR, C.; MOUTARD, ML.; PEREZ, MJ.; PINSON, L.; PUECHBERTY, J.; WILLEMS, M.; RANSRIANAIVO, H.; SZAKSZON, K.; TOUTAIN, A.; VERLOES, A.; VIGNERON, J.; SANCHEZ, E.; SARDA,

P.; LAPANCHE, JL.; COLLET, C.. Treacher Collins syndrome: a clinical and molecular study based on a large series of patients. **Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 18, n. 1, p. 49–56, 2016.

WIECZOREK D. Human facial dysostoses. **Clin Genet**. 2013;83(6):499-510.

ZOU, Y. Congenital ear malformation (CEM). **Acta oto-laryngologica**, v. 143, n. sup1, p. S3–S16, 2023.

ANEXOS

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos clínico e molecular da Síndrome de Treacher Collins: Relato de Caso

Pesquisador: Priscila Padilha Moura

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 83699824.0.0000.5441

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.310.579

Apresentação do Projeto:

Trata-se da terceira versão de um projeto de Relato de Caso com a finalidade de Trabalho de Conclusão de Curso da aluna Érica Pissaia Franzosi, sob a responsabilidade da Dra. Priscila Padilha Moura e da Dra. Roseli Maria Zechi Ceide como equipe de pesquisa.

De acordo com as Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2428596.pdf, 02/12/2024), foi realizado um relato de caso clínico de forma descritiva, de um indivíduo com o diagnóstico da Síndrome de Treacher Collins, acompanhamento na Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP). Foram verificados dados de prontuário e exames complementares, mediante a assinatura prévia do ¿Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) pelos responsáveis e pelo paciente e o Formulário de permissão para uso de registros para fins científicos foi autorizado para o uso das imagens. Com base na documentação descrita no prontuário, preenchida pelas geneticistas da referida seção, foram
coletadas informações referentes a história familial, dados gestacionais, intercorrências

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20, Unidade I, 1º andar, sala 169
Bairro: Vila Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br

neonatais, desenvolvimento neuropsicomotor, desempenho escolar, evolução clínica do paciente, dados antropométricos (peso, altura e perímetro cefálico) e descrição morfológica das anomalias craniofaciais presentes. Também foram analisados exames radiológicos e genéticos, realizados anteriormente. Os achados clínicos e moleculares foram comparados com as descrições clínicas reportadas na literatura, bem como os dados moleculares.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com as Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2428596.pdf, 02/12/2024), o objetivo do trabalho foi descrever os achados clínicos de um indivíduo com a Síndrome Treacher Collins e compará-los com os dados moleculares relacionados com a mesma variante patogênica descrita nas bases de dados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com as Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2428596.pdf, 02/12/2024):

Riscos:

Os possíveis riscos aos participantes estão relacionados ao desconforto ou constrangimento, ao responder as questões da entrevista sobre histórico familial, exposição de informações pessoais e uso de imagens fotográficas (devidamente autorizada pelo participante), que podem causar algum sofrimento psíquico, constrangimento ou desconforto em fornecer as informações, mas nesses casos o participante será acolhido, poderá se expressar e falar sobre seus sentimentos e nós ressaltamos que a identidade do participante será preservada.

Benefícios:

Com o resultado dessas análises será possível verificar se há relação entre a gravidade dos achados clínicos com a variante descrita no gene relacionado à síndrome de Treacher Collins. Tais observações contribuirão para um adequado aconselhamento genético ao paciente e seus familiares. Cientificamente, esses dados acrescentarão na compreensão sobre a variabilidade fenotípica dessa condição, seja ela observada na casuística do Hospital ou nos casos descritos na literatura.

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP

Continuação do Parecer: 7.310.579

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Trata-se de um relato de caso clínico com mérito científico e bem delineado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
As pesquisadoras apresentaram os seguintes documentos:

- Ofício (Oficio_Pendencia_CEP.pdf, de 02/12/2024)
- Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2428596.pdf, de 02/12/2024)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
De acordo com o Ofício Resposta (Oficio_Pendencia_CEP.pdf, de 02/12/2024):

PENDÊNCIA: As pesquisadoras deverão adequar os itens RISCOS e BENEFÍCIOS, também na Plataforma Brasil. O Projeto Detalhado e a Plataforma Brasil devem estar compatibilizados.
RESPOSTA: Gostaríamos de comunicar que os campos ¿RISCOS¿ e ¿BENEFÍCIOS¿ foram substituídos na Plataforma Brasil e estão de acordo com as informações presentes no projeto de pesquisa detalhado.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerando que as adequações foram devidamente realizadas, indico parecer APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:
O pesquisador deve atentar que o projeto de pesquisa aprovado por este CEP se refere ao protocolo submetido para avaliação. Portanto, conforme a Resolução CNS 466/12, o pesquisador é responsável por "desenvolver o projeto conforme delineado", se caso houver alterações nesse projeto, este CEP deverá ser comunicado em emenda via Plataforma Brasil, para nova avaliação.
Cabe ao pesquisador notificar via Plataforma Brasil o relatório final para avaliação. Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos e/ou outros Termos obrigatórios assinados pelos participantes da pesquisa deverão ser entregues ao CEP. Os relatórios semestrais devem ser

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20, Unidade I, 1º andar, sala 169
Bairro: Vila Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP

Continuação do Parecer: 7.310.579

notificados quando solicitados no parecer.

A obtenção de dados pessoais para recrutamento dos participantes da pesquisa deve ser por meio do sistema de chamados, conforme a Portaria 12/2021-SUPE.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2428596.pdf	02/12/2024 12:01:54		Aceito
Outros	Oficio_Pendencia_CEP.pdf	02/12/2024 12:01:27	Priscila Padilha Moura	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	V2_Projeto_Pesquisa_relato_de_caso.docx	11/11/2024 14:44:36	Priscila Padilha Moura	Aceito
Outros	Pendencia_CEP.pdf	11/11/2024 14:44:02	Priscila Padilha Moura	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_relato_de_caso.pdf	04/10/2024 10:54:39	Priscila Padilha Moura	Aceito
Outros	Carta_Formulario.pdf	04/10/2024 10:53:46	Priscila Padilha Moura	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	30/09/2024 15:29:29	Priscila Padilha Moura	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_assinado.pdf	30/09/2024 15:29:15	Priscila Padilha Moura	Aceito
Outros	Termo_uso_de_imagens_assinado.pdf	30/09/2024 15:29:03	Priscila Padilha Moura	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_assinado.pdf	30/09/2024 15:28:21	Priscila Padilha Moura	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso.pdf	27/09/2024 10:41:38	Priscila Padilha Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Dec_concordancia_de_infraestrutura.pdf	26/09/2024 16:26:17	Priscila Padilha Moura	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20, Unidade I, 1º andar, sala 169
Bairro: Vila Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP

Continuação do Parecer: 7.310.579

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BAURU, 19 de Dezembro de 2024

Assinado por:
Renata Paciello Yamashita
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20, Unidade I, 1º andar, sala 169
Bairro: Vila Universitária **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** cephrac@usp.br