

Síndromes Relacionadas com a Otorrinolaringologia Pediátrica

Renata C. Di Francesco

Os otorrinolaringologistas devem estar atentos a como abordar crianças síndrômicas. Cerca de 2 % das crianças apresentam alguma anomalia congênita, sendo que cerca de 70% localizam-se na cabeça e pescoço ¹. Crianças com anomalias craniofaciais são mais predispostas a apresentar problemas do nariz, ouvido e garganta.² O médico pode-se deparar com estas crianças em duas formas: o paciente tem uma síndrome conhecida e apresenta problemas otorrinolaringológicos que necessitam de investigação e cuidados próprios ou ele recebe uma criança na qual não há a suspeita de uma síndrome ainda não diagnosticada ¹.

O distúrbios respiratórios do sono são nove vezes mais frequentes em crianças com anomalias craniofaciais do que na população geral. A obstrução das vias aéreas superiores ocorre comumente na presença de espaços nasofaríngeos anatomicamente mais estreitos e, muitas vezes, em associação com algum grau de estenose ou mesmo atresia de coanas.

Muitas anomalias da via aérea podem ser diagnosticadas pelo exame físico ou a fibronasofaringolaringoscopia. Há situações onde devem ser solicitadas uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética da cabeça e pescoço² e, eventualmente, a broncoscopia que aborda as vias aéreas inferiores ³.

Uma condição frequente nas crianças síndrômicas é a laringomalácia, uma causa comum de estridor, responsável por cerca de 75% das anomalias congênitas da laringe ⁴.

Todas as crianças com síndromes craniofaciais devem ter sua audição verificada. A triagem auditiva neonatal é obrigatória. Esses pacientes devem ser acompanhados durante o crescimento e desenvolvimento, pois há a possibilidade de um problema de audição de início tardio. A perda auditiva sensorineural pode ser congênita ou adquirida; assim como condutiva, decorrente de otite média com efusão que é muito comum, entre outras causas.

Abaixo, descrevemos os principais achados otorrinolaringológicos nas síndromes mais frequentes.

Síndrome de Down (SD)

A síndrome de Down é a anomalia cromossômica congênita mais comum, ocorrendo em 1 em cada 700 nascidos vivos. Avanços recentes na cirurgia para o tratamento de defeitos cardíacos congênitos aumentaram muito a sobrevida dessas crianças. Cerca de 50% das crianças com SD vêm um otorrinolaringologista regularmente, porque geralmente apresentam várias anormalidades morfológicas que as predis põem a problemas que levam a doenças de orelha, nariz e garganta⁵.

Sua face típica apresenta hipoplasia do terço médio que leva à malformação da tuba auditiva e, conseqüentemente, a um aumento do número de infecções de ouvido, assim como perda auditiva condutiva devido a otite média com efusão. Cerca de 50% a 90% apresentam deficiência auditiva. O conduto auditivo externo pode ser estenótico o que pode dificultar o exame adequado da orelha por otoscopia. O rastreo audiológico de rotina é obrigatório. A intervenção cirúrgica para colocação de tubos de ventilação é uma estratégia eficaz para o tratamento da otite média com efusão ⁵.

A perda auditiva sensorineural (PASN) é menos comum em crianças com Síndrome de Down. No entanto, a displasia da orelha interna foi observada em três quartos de todos os casos, e em aproximadamente metade das orelhas há malformação óssea do canal semicircular lateral. A presbiacusia precoce é também um fator causal da PASN em adultos ⁶.

Cerca de 79% das crianças têm distúrbios respiratórios do sono e a na sua grande maioria a apneia do sono ⁷. Apresentam um palato encurtado, macroglossia relativa, estreitamento da orofaringe e nasofaringe e hipotonia generalizada que aumentam muito a frequência e a gravidade da apneia obstrutiva do sono, e têm aumento relativo das tonsilas faríngea e palatinas. A eficácia da adenotonsilectomia é menor do que na população geral ⁵. A obesidade contribui fortemente para o distúrbio respiratório do sono.

Devido às suas dificuldades de aprendizagem preexistentes, as crianças com SD podem ser afetadas muito mais do que as crianças em desenvolvimento normal, quando têm uma deficiência auditiva leve ou perturbação do sono crônica. Isto é especialmente importante quando estes problemas ocorrem durante os primeiros anos de desenvolvimento ⁷.

Sequência de Pierre Robin

A sequência de Pierre Robin (SPR), uma anomalia clinicamente identificada contendo hipoplasia mandibular, glossoptose e fissura palatina em forma de U; é a causa mais comum de micrognatia sindrômica ⁸. Ocorre em 1: 8500 a 1: 14.000 nascimentos. Acredita-se que a mandíbula pequena seja resultado de um problema genético, ou de um problema de deformação em que o crescimento intra-uterino é restrito ou o posicionamento mandibular é alterado.

A obstrução das vias aéreas é resultado do posicionamento anormal da língua que obstrui a faringe e pode resultar em dessaturações frequentes de oxigênio. O posicionamento prono ou lateral irá resolver a obstrução das vias aéreas em 70% dos casos de SPR.

As dificuldades de alimentação são tão comuns quanto a dificuldade respiratória do sono.

A distração mandibular é reservada para pacientes com obstrução da via aérea pela base da língua que sofrem falha com o posicionamento e medidas conservadoras⁹.

Síndrome de CHARGE

A síndrome CHARGE (coloboma dos olhos, defeitos cardíacos - *heart defects*, atresia de coana, retardo do desenvolvimento, anomalias genito-urinárias, e anomalias do ouvido - *ear anomalies*) é a sigla desta síndrome que têm malformações múltiplas, que variam de 0,1 a 1,2 / 10.000 nascidos vivos ¹⁰.

Trinta e cinco a 80% dessas crianças apresentam anormalidades auditivas, pavilhão auricular hipoplásico de implantação baixa, e paralisia facial. As malformações da orelha média e interna incluem: deformidade de Mondini e ausência da janela oval, bigorna hipoplásica e canais semicirculares anormais. Vinte por cento das crianças têm efusão na orelha média¹¹. Outras malformações são a atresia de coana e 10 e 38% apresentam anormalidades laringotraqueais, como laringomálacia e estenose subglótica¹¹.

Síndrome de Treacher Collins

A Síndrome de Treacher Collins (STC) é uma doença autossômica dominante do desenvolvimento craniofacial com uma incidência de aproximadamente 1 em 50.000 nascidos vivos.

As características da STC incluem fissuras palpebrais bilaterais inclinadas para baixo, frequentemente acompanhadas por colobomas da pálpebra inferior com escassez de cílios medial ao defeito; anormalidades da orelha externa, atresia do canal auditivo e perda auditiva condutiva bilateral. Apresentam também hipoplasia do complexo zigomático e mandíbula, e fissura do palato.

O desenvolvimento tardio da fala é visto em muitos dos pacientes e parece ser causado pela perda auditiva. A hipoplasia do complexo mandibular e zigomático, fissura palatina e atresia coanal são conhecidos contribuintes para o estreitamento da via aérea. Em crianças com STC, é aconselhável repetir a polissonografia ao longo da infância, uma vez que o tamanho das vias aéreas e dos tecidos moles (tonsilas palatinas e adenoide) alteram-se à medida que a criança se desenvolve¹².

Síndrome de Goldenhar

A Síndrome de Goldenhar também é conhecida como espectro oculo-aurículo-vertebral, microssomia hemifacial e síndrome do primeiro e segundo arco¹.

Essas crianças apresentam malformações de orelha média e interna que podem causar perda auditiva profunda. Próteses auditivas osteo-ancoradas têm sido utilizadas para tratar esses pacientes¹³.

Pacientes com Síndrome de Goldenhar também devem ser avaliados para apneia do sono¹⁴.

Síndrome Velocardiofacial (SVCF) / Di George

A síndrome de deleção 22q11.2 ocorre em aproximadamente 1 em cada 4000 nascidos vivos e é identificada como Di George, velocardiofacial e síndromes faciais com anomalias conotruncais. A maioria desses pacientes apresenta anomalias palatais, incluindo fissura palatina e insuficiência velofaríngea¹⁵.

As características principais do SVCF incluem fissura do palato secundário, fala hipernasal, hipotonia faríngea, anomalias estruturais do coração, aparência facial dismórfica, mãos e dedos longos e dificuldades de aprendizagem. A fala hipernasal causada pela insuficiência velofaríngea é característica do SVCF e é, geralmente, o primeiro sintoma que leva as famílias a buscarem tratamento para as crianças afetadas¹⁶.

Ao exame físico, uma tríade clássica de achados caracteriza a fissura palatina submucosa, a fenda do palato secundário e, por vezes, a fenda do palato duro.

No entanto, a fissura palatina submucosa oculta é diagnosticada observando-se alterações morfológicas na superfície nasal do véu palatino, e esta observação deve ser feita pelo exame nasofaringoscópico¹⁶.

Estas crianças apresentam um número significativo de problemas otorrinolaringológicos, tais como anomalias estruturais, incluindo a retrognatia, que podem predispor-las à apneia obstrutiva do sono. A prevalência de apneia obstrutiva do sono é de cerca de 10,2%, percentual que supera de longe sua prevalência na população pediátrica em geral ¹⁵.

Para os pacientes com SVCF, a remoção do tecido adenoideano piora a insuficiência velofaríngea, devido à anomalia do palato mole e ao mau movimento das paredes lateral e posterior da faringe, tornando a compensação altamente improvável. A adenoidectomia deve ser evitada ¹⁶.

Existe uma maior incidência de perda auditiva condutiva e também de doença da orelha média. A otite média é resultado da anatomia craniofacial anormal, fissura palatina e disfunção associada à tuba auditiva, e não da hipertrofia adenoideana. Os pacientes com SVCF devem receber avaliação audiológica completa, bem como mirinotomia em estágio inicial com colocação de tubo de ventilação quando necessária ¹⁶.

Craniossinostose

A craniossinostose refere-se à fusão prematura ou pós-natal prematura de uma ou mais suturas cranianas que resultam de um defeito primário de ossificação (craniossinostose primária) ou de falha no crescimento cerebral (craniossinostose secundária).

A craniossinostose síndrômica (CSS) pode estar associada a anomalias congênitas adicionais como atresia coanal, fissura labial ou palatina, hipoplasia maxilar, anormalidades da árvore traqueobrônquica, hidrocefalia e outras malformações nervosas centrais, além de craniossinostose complexa. Inclui, entre outros, síndromes de Apert, Crouzon e Pfeiffer. Sua incidência é de 5 em 10.000 nascidos vivos ¹⁷.

Observou-se alta prevalência de distúrbios respiratórios do sono em crianças com CSS, geralmente aparecendo como eventos respiratórios obstrutivos e, portanto, consistentes com as anomalias craniofaciais associadas ¹⁷.

Cerca de 75% dos pacientes com CSS têm resultados anormais de polissonografia e 50% de apneia obstrutiva grave do sono. O avanço do terço médio da face no nível LeFort III aumenta significativamente o volume das vias aéreas da cavidade nasal, naso, oro e hipofaringe. O principal aumento do volume das vias aéreas foi detectado ao nível da cavidade nasal e da nasofaringe ¹⁸.

A maioria dos pacientes com craniossinostose síndrômica e complexa tem otite média recorrente ou com efusão, causando episódios de perda auditiva condutiva ao longo de suas vidas. A perda auditiva sensorineural pode ocorrer, mas é rara. Assim, recomenda-se a realização de visitas de rotina ao otorrinolaringologista, a fim de fazer a triagem de otite média com efusão ao longo da vida. Também aconselhamos a triagem precoce da perda auditiva sensorineural em crianças e adultos jovens com essas síndromes ¹⁹.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

A síndrome de Beckwith-Wiedemann é uma doença congênita manifestada por organomegalia, onfalocele, hipoglicemia e macroglossia.

Um número significativo destas crianças está em risco de obstrução das vias aéreas superiores durante a infância. Os pacientes podem necessitar de tonsilectomia e adenoidectomia para aliviar a obstrução das vias aéreas superiores, embora

a macroglossia pareça ser a principal causa de obstrução das vias aéreas. A redução da parte anterior da língua é reservada para a correção da má-oclusão, erros de articulação ou aspectos estéticos, enquanto que a tonsilectomia e a adenoidectomia podem ser indicadas para sintomas obstrutivos ²⁰.

Acondroplasia

A acondroplasia apresenta uma incidência entre 1:15 000 e 1:40 000 nascidos vivos.

Os pacientes com acondroplasia (ver capítulo Acondroplasia de Shah & Shah e Levi neste Manual) são reconhecidos pela sua baixa estatura, com segmentos de membros proximais curtos, referidos como rizomelia. Na região da cabeça e pescoço, eles geralmente exibem macrocefalia e uma testa proeminente. O fenótipo característico é um resultado da codificação do gene para o receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3).

As afecções otorrinolaringológicas comuns são a otite média devido a anormalidades da tuba auditiva, o que resulta em anomalias craniofaciais características e também em apneia obstrutiva do sono.

A hipoplasia da face média e uma ponte nasal deprimida caracterizam ainda mais sua aparência e podem contribuir para a obstrução nasal e das vias aéreas superiores. A combinação de cavidades nasais estreitas, hipoplasia da face média e hipotonia os predispõe à obstrução das vias aéreas superiores e à apneia obstrutiva do sono, que pode chegar a 75%, e pode ser exacerbada pela hipertrofia adenotonsilar concomitante.

A adenotonsilectomia não proporciona melhora significativa da apneia do sono nesta população, uma vez que frequentemente apresentavam apneia central do sono, bem como doença coexistente das vias aéreas inferiores ²¹.

Síndrome de Prader Willi

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma desordem genética clássica, caracterizada por hipotonia central com dificuldades de sucção e alimentação, encontrada na infância, acompanhada de insuficiência de crescimento, hipogonitismo / hipogonadismo e deficiência de hormônio do crescimento. A SPW ocorre em 1 em 15000 nascidos vivos, e estima-se que afete cerca de 400.000 pessoas em todo o mundo ²².

Na primeira infância, a hiperfagia se desenvolve e leva à obesidade se for deixada descontrolada. Outros achados incluem um baixo coeficiente de inteligência, de cerca de 65, e problemas comportamentais (rigidez, compulsões, birras, auto-lesões), bem como hipopigmentação, pés pequenos, baixa estatura e uma aparência facial característica. É considerada a causa sindrômica mais comum de obesidade que ameaça a vida ²².

As taxas de prevalência de apneia obstrutiva do sono variam entre 44% e 100% e nos relatos publicados, em 79,91%, distribuídos igualmente entre os dois sexos. No entanto, vários fatores de risco podem ajudar a explicar essa relação, incluindo obesidade levando a deposição de gordura em torno do pescoço e posterior estreitamento das vias aéreas. A polissonografia é recomendada em casos de obesidade grave, infecção respiratória crônica, asma, ronco ou apneia testemunhada ²³.

A consulta ORL deve ser solicitada se ocorrerem distúrbios respiratórios durante o sono, ronco, tonsilas e adenoides aumentadas. A tonsilectomia e a adenoidectomia (T&A) devem ser realizadas, se forem indicadas ²⁴.

Vários estudos têm encontrado falta de resposta à T&A, parcial ou completa. Além disso, um estudo sugere ganho de peso após T&A, com uma grande correlação com o agravamento da apneia obstrutiva do sono. A perda de peso pode levar à melhora da apneia obstrutiva do sono em alguns pacientes ²³.

A terapia com hormônio do crescimento é frequentemente prescrita, muitas vezes na infância precoce ou na primeira infância, quando o diagnóstico de SPW for confirmado. O tratamento com hormônio de crescimento (HC) pode levar a melhora na composição corporal, na atividade física e na velocidade de crescimento ²². A presença de apneia do sono deve ser avaliada por polissonografia antes de se iniciar a terapia com HC. A terapia com HC pode levar à hipertrofia adenotonsilar e apneia obstrutiva, por um lado, e por outro, melhora da hipoventilação central via efeito direto na função hipotalâmica. A melhora foi demonstrada nos distúrbios respiratórios e nas funções respiratórias. Este tratamento deve ser iniciado após a adenotonsilectomia em crianças com apneia obstrutiva, antes do tratamento ²⁴.

Síndrome de Turner

Os pacientes com Síndrome de Turner (ST) apresentam um cariótipo de 45, X²⁵. Ela afeta até um em 2000 nascimentos de mulheres vivas e é caracterizada pela perda total ou parcial de um cromossomo X. As manifestações frequentemente observadas de ST incluem baixa estatura, linfedema, disgenesia gonadal, anomalias cardiovasculares, anormalidades renais, hipertensão, hipotireoidismo, intolerância à glicose e hiperlipidemia ²⁶.

As manifestações otorrinolaringológicas são a perda auditiva sensorineural (PASN), a otite média recorrente, o *pterygium colli* e o dismorfismo craniofacial.

Os achados craniofaciais relatados com maior frequência incluem orelhas de implantação baixa, micrognatia e anomalias palatais orais ²⁶. O dismorfismo palatino, especialmente a morfologia ogival, é um importante marcador otorrinolaringológico para ST.

As meninas que mostram isocromossomas com perda do braço-p do cromossomo X têm maior risco de desenvolver perda auditiva do que pacientes com mosaïcismo. Houve associação linear entre perda auditiva e idade nesses pacientes ²⁶.

Mucopolissacaridoses (MPS)

As MPS são caracterizadas por deficiência de uma das enzimas lisossômicas envolvidas na decomposição de glicosaminoglicanos (GAGs). Foram descritos sete tipos de defeitos enzimáticos. Este bloco metabólico leva ao acúmulo de GAGs nos lisossomas, resultando em disfunção de células, tecidos e órgãos.

A natureza ubíqua dos GAGs nos tecidos conectivos do corpo dá origem a um amplo espectro fenotípico caracterizado, geralmente, por características faciais grosseiras, aumento do fígado e do baço, deformidades ósseas com subsequente redução da mobilidade articular, retardo mental variável e envolvimento cardíaco e oftalmológico ²⁷.

Os distúrbios de orelha, nariz e garganta são extremamente frequentes, principalmente em MPS I, II e VI, e são comumente as primeiras manifestações clínicas destas doenças. Os pacientes com MPS apresentam um risco aumentado de otite média com efusão devido à deposição patológica de GAGs no rinofaringe, na tuba auditiva e na orelha média; acredita-se que a perda auditiva sensorineural, cuja etiologia permanece obscura, resulta da infiltração do ducto coclear, da estria vascular e do nervo coclear.

Outros distúrbios ORL comuns nas MPS são: a hipertrofia adenotonsilar, quase universal na MPS, a rinite crônica recorrente e a secreção nasal persistente e abundante. Essas condições, além do dismorfismo nasal, anormalidades mandibulares, traqueomalácia, espessamento das pregas vocais, macroglossia e tecido redundante nas vias aéreas superiores, podem contribuir para a sua obstrução e também para a apneia do sono ²⁷.

Referências bibliográficas

1. Albert D & Connell F. ENT-related syndromes. In: Grahan JM, Scadding GS, Bull P. Paediatric ENT. Springer. 2007: 57 -71.
2. Moraleda-Cibrián M; Edwards SP; Kasten SJ; Berger M; Buchman SR; O'Brien LM. Symptoms of sleep disordered breathing in children with craniofacial malformations. *J Clin Sleep Med* 2014;10(3):307-312.
3. Antón-Pacheco JL, Paredes CL, Gimeno AM, Hernández GG, Vega RM, García AR. The role of bronchoscopy in the management of patients with severe craniofacial syndromes. *Journal of Pediatric Surgery* 2012; 47:1512–1515.
4. Escher A, Probst R, Gysin C. Management of laryngomalacia in children with congenital syndrome: The role of supraglottoplasty *Journal of Pediatric Surgery* 2015; 50: 519–523.
5. Rodman R, Pine HS. The otolaryngologist's approach to the patient with Down syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012;45(3):599-629, vii-viii. doi: 10.1016/j.otc.2012.03.010. Review.
6. Intrapiomkul J, Aygun N, & Tunkel DE, Carone M, & Yousem DM. Inner ear anomalies seen on CT images in people with Down syndrome. *Pediatr Radiol* DOI 10.1007/s00247-012-2490-3
7. Barr E, Dungworth J, Hunter K, McFarlane M Kubba H. The prevalence of ear, nose and throat disorders in preschool children with Down's syndrome in Glasgow. *Scottish Medical Journal* 2011; 56: 98–103
8. Cielo CM, Marcus CL. Obstructive sleep apnoea in children with craniofacial syndromes. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2015;16: 189-96.
9. Gangopadhyay, N, Mendonca D Woo AS. Pierre Robin Sequence *Semin Plast Surg.* 2012;26:76–82.
10. Blake KD1, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Sep 7;1:34.
11. Morgan D, Bailey M, Phelps P, Bellman S, Grace A Wyse R. Ear-Nose-Throat Abnormalities in the CHARGE Association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:49-54.
12. Akre H, Overland B, Asten P Obstructive sleep apnea in Treacher Collins syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:331–337.
13. Santarelli G, Redfern RE, Benson AG. Bone-anchored hearing aid implantation in a patient with Goldenhar syndrome. *Ear Nose Throat J.* 2015 94(12):E1-3.
14. Baugh AD, Wooten W, Chapman B, Drake AF, Vaughn BV. Sleep characteristics in Goldenhar Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015 Mar;79(3):356-8.

15. Kennedy WP, Mudd, Maguire MA b, Souders MC, McDonald-McGinn DM, Marcus CL, Zackai EH, . Solot CB, Mason TBA, Jackson OA, Elden LM. 22q11.2 Deletion syndrome and obstructive sleep apnea International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2014; 78: 1360–1364
16. Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological Manifestations of Velocardiofacial Syndrome: A Retrospective Review of 35 Patients. Laryngoscope, 2000; 110:362–367.
17. Alsaadi MM, Iqbal S, Elgamal EZ, . Salih MA, Gozal D. Sleep-disordered breathing in children with craniosynostosis. Sleep Breath. 2013; 17:389–393.
18. E. Nout et al. / Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 40 (2012) 209
19. de Jong T1, Toll MS, de Gier HH, Mathijssen IM. Audiological profile of children and young adults with syndromic and complex craniosynostosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 137(8):775-8. doi: 10.1001/archoto.2011.115.
20. Rimell FL1, Shapiro AM, Shoemaker DL, Kenna MA Head and neck manifestations of Beckwith-Wiedemann syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;113(3):262-5.
21. Collins WO, Choi SS. Otolaryngologic Manifestations of Achondroplasia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133:237-244.
22. Butler MG , Lee J, Manzardo AM, Gold J, Miller JL, Kimonis V, Driscoll DJ , Growth Charts for Non-Growth Hormone Treated Prader-Willi Syndrome www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-1711
23. Sedky K, Bennet DS Pumariega A. Prader Willi Syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in pediatric J Clin Sleep Medicine 2014; 10 (4): 403-409.
24. Aycan Z, Baş VN. J Clin Res Pediatr Endocrinol. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. 2014;6(2):62-7. doi: 10.4274/Jerpe.1228.
25. Oliveira CS, Ribeiro FM, Lago R, Alves C. . Am J Audiol. 2013;22(2):226-32. doi: 10.1044/1059-0889(2013/11-0027).
26. Makishima T, King K, Brewer CC, Zalewski CK, Butman J, Bakalov VK, Bondy C, Griffith AJ Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(11):1564-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.08.005.
27. Mesoletta M, Cimmino M, Cantone E, MarinoA, CozzolinoM, Della Cas R, Parenti G, Iengo M. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience ACTA otorhinolaryngologica ita lica 2013;33:267-272