

# Síndrome Branquio-Oto-Renal: Relato de Caso

## *Branchiootorenal Syndrome (BOR): Case Report*

Ivan de M. Araújo<sup>1</sup>; José C. Guilhen<sup>1</sup>; Maurício B. Zanolli<sup>1</sup>; Thiago J.Q. de Vasconcelos<sup>2</sup>; Vinícius F. Pimenta<sup>2</sup>; Rodrigo L. Mota<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Docente da disciplina de nefrologia\*; <sup>2</sup>Acadêmicos de medicina\*

\*Faculdade de Medicina de Marília

**Resumo** **Introdução:** A Síndrome Branquio-Otorrenal é uma doença autossômica dominante de expressividade variável e alta, porém provavelmente de penetrância incompleta. Manifesta-se através de anormalidades do segundo arco branquial (fossetas pré-auriculares, fístulas ou cistos branquiais, entre outras) associadas a anormalidades renais (desde hipoplasia até agenesia renal). **Objetivo:** Nosso objetivo com o presente relato de caso é estimular a investigação precoce nas alterações renais em pacientes com defeitos otorrinolaringológicos, o que implica melhor prognóstico e qualidade de vida para os acometidos. **Relato de caso:** Relatamos a evolução de um caso de Síndrome Branquio-Otorrenal em paciente acompanhada há 13 anos no ambulatório de nefrologia da Faculdade de Medicina de Marília. A paciente em questão apresenta anormalidades como fístula pré-auricular e fenda branquial, além de hipoacusia do tipo mista, com a concomitância de anormalidades renais. **Discussão:** Discutimos o diagnóstico a partir da paciente relatada, bem como as manifestações da síndrome e o tratamento apropriado. **Conclusão:** Concluímos que o diagnóstico é simples de ser realizado, e sua detecção precoce propicia menor morbimortalidade.

**Palavras-chave** Síndrome Branquio-Otorrenal; Região Branquial; Aberrações Cromossômicas; Serviços Preventivos de Saúde; Evolução Clínica.

**Abstract** **Introduction:** Branchiootorenal Syndrome (BOR) is an autosomal dominant disease with a high and variable expression, but probably with an incomplete penetrance. It manifests itself through the second branchial arch abnormalities (pre-auricular pits, branchial fistulae or cysts) associated with renal abnormalities (ranging from renal agenesis to hypoplasia). **Objective:** Our goal is to stimulate early investigation of renal changes in patients with ear and neck defects implying in a better prognosis and quality of life for those affected by BOR. **Case report:** We report a case of branchiootorenal syndrome development in a patient followed up for 13 years at the nephrology outpatient clinic of the Faculdade de Medicina de Marília). The patient presented with abnormalities that consisted in pre-auricular and branchial clefts, mixed hearing loss, and renal defect. **Discussion:** We discuss the diagnosis as well as the manifestations of the syndrome and the appropriate treatment. **Conclusion:** We conclude that the diagnosis is simple to perform, and its early detection provides less morbidity and mortality.

**Keywords** Branchio-Oto-Renal Syndrome; Branchial Region; Chromosome Aberrations; Preventive Health Services; Clinical Evolution.

### Introdução

A Síndrome Branquio-otorrenal (SBOR) foi primeiramente relatada em 1975 por Melnick apud Morisada et al (2010)<sup>1</sup>, é uma doença autossômica dominante de expressividade variável e alta, porém provavelmente de penetrância incompleta. Quando expressa penetrância completa consiste nos seguintes achados:<sup>2</sup>

- 1-) Hipoacusia condutiva (30%), sensoneural (20%) ou mista (50%);
- 2-) Fossetas pré-auriculares (70-80%);
- 3-) Defeitos estruturais na orelha externa (30-60%), média e interna;

- 4-) Fístulas ou cistos branquiais;
- 5-) Anormalidades renais, desde hipoplasia até degeneração renal bilateral (10-12%)<sup>3</sup>.

Outras anormalidades menos comuns podem ocorrer, tais como estenose dos ductos lacrimais, paralisia dos nervos faciais e defeitos no palato. A prevalência estimada é de 1 para 40.000 nascimentos na população geral.<sup>3</sup>

Sabe-se que o gene *homólogo humano da ausência dos olhos de drosófila* (EYA1)<sup>4</sup> é o causador da SBOR e localiza-se no braço longo do cromossomo 8q13.3, sendo composto por 16 exons que abrangem 156 kb, e quatro diferentes transcrições

Recebido em 18.06.2010

Aceito em 29.08.2010

Não há conflito de interesse

*splicing* foram identificadas. Entretanto admite-se a possibilidade do envolvimento de outros genes na etiologia da doença, como o SIX1 que atua de forma sinérgica ao EYA1 na organogênese dos rins e ouvidos.<sup>5,6,7,8</sup>

As malformações observadas na SBOR são resultado da ocorrência simultânea de diferenciação aberrante de três formações embriológicas: o aparelho branquial, o auditivo e o primórdio renal.<sup>2,9</sup>

O defeito no gene provoca alterações, das quais as mais importantes são: anormalidades nos receptores enzimáticos, falha no reconhecimento intercelular de proteínas celulares superficiais, alterações na direção dos movimentos celulares, divisão celular inapropriada, além de deficiência dos componentes celulares mesodérmicos nos arcos branquiais e metanefros. Mais de 80 mutações patogênicas do EYA1 foram identificadas em diferentes populações.<sup>5</sup>

### Objetivo

Por se tratar de distúrbio congênito de interesse multidisciplinar e pouco relatado na literatura científica nacional, objetiva-se a descrição e relato da evolução de um caso de SBOR em paciente acompanhada há 13 anos no ambulatório de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA).

### Metodologia

Após consentimento livre e esclarecido da paciente, bem como aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da FAMEMA, realizou-se a revisão de prontuário e entrevista clínica com a paciente. Foi de interesse valioso aferições de dados do exame físico e de exames complementares, notadamente exames de imagem que demonstrassem as alterações típicas da SBOR. Atentou-se também a história familiar (que possibilitou a confecção de heredograma) e ao acompanhamento clínico específico das alterações renais e auditivas.

### Relato do caso

Paciente A. O. P., de 07 anos, sexo feminino, branca, referenciada à Nefrologia pela Disciplina de Otorrinolaringologia (ORL) por apresentar alterações da função renal. Nos antecedentes pessoais apresentava Apgar de 9/10 e desenvolvimento neuropsicomotor adequado. Era então acompanhada na ORL devido a quadros de otites médias de repetição desde os três anos de idade, que levaram à indicação de adenoamigdalectomia. Durante pré-operatório, em exame físico, quando a paciente contava então sete anos de idade, constatou-se presença de fístula pré-auricular e fenda branquial (Figura 1), implicadas na



Figura 1- Fístula pré – auricular

gênese das otites de repetição, além de anormalidade no palato verificada ao exame da cavidade oral. Na audiometria tonal limiar verificou-se hipoacusia do tipo mista.

Constatarem-se ainda níveis pressóricos que permitiam firmar o diagnóstico de hipertensão arterial (HAS) estágio I (quadro 1). Ao investigar a história familiar, dez outros membros da família expressavam características similares (Figura 2).

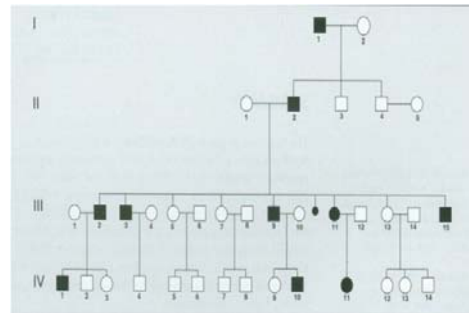


Figura 2 - Heredograma (paciente A. O. P. posição IV-11)

Com a observação de achados condizentes, firmou-se o diagnóstico de SBOR, prosseguindo-se o acompanhamento multidisciplinar. O estudo da função renal mostrou redução da depuração de creatinina, além de proteinúria em todas as coletas de urina realizadas (quadro 1).

Ano/Idade	Proteinúria	Clearence Creatinina	Pressão Arterial	Peso
1997/7 anos	0,5g/VE/24h	40 mg/dL/24h	90x60 mmHg	20 Kg
1998/8 anos	1,38g/VE/24h	59,7mg/dL/24h	100x65 mmHg	23 kg
1999/9 anos	1,45g/VE/24h	60,3 mg/dL/24h	100x60 mmHg	27 kg
2000/10 anos	1,68g/VE/24h	101 mg/dL/24h	100x60 mmHg	32 Kg
2001/11 anos	1,73g/VE/24h	90 mg/dL/24h	90x70 mmHg*	36,8 Kg
2002/12 anos	2,68g/VE/24h	130 mg/dL/24h	100x70 mmHg	38,8 kg
2003/13 anos	3,01g/VE/24h	2,1 mg/dL/24h	100x60 mmHg	40 Kg
2004/14 anos	3,4g/VE/24h	2,5 g/dL/24h	100x60 mmHg	45 Kg

Quadro 1: \*Início do tratamento com Enalapril 2,5 mg/dia (em 2001, dobrou-se a dose para 5,0 mg/dia, em 2002 para 10 mg/dia).

Obs.:A partir de 2002, percebemos baixa adesão da paciente ao tratamento proposto.

Ultrassonografia realizada em junho de 2002 revelou diminuição das dimensões renais e dilatação pielocortical discreta (Figuras 3 e 4).



Figura 3- Ultrassonografia de rim esquerdo, mostrando dimensão de 49 mm polo-polo, aumento de refringência cortical e dilatação pielocalicial.



Figura 4 – Ultrassonografia de rim direito, mostrando dimensão de 66 mm pólo-pólo, aumento de refringência cortical e dilatação pielocalicial.

Aos 19 anos de idade, a paciente foi reclassificada quanto a HAS por apresentar quadro compatível com estágio 2, além de Insuficiência Renal Crônica fase III. Optou-se por elevar a dose da medicação, sendo prescrito Enalapril 20 mg diários com boa resposta clínica. Atualmente a paciente segue em acompanhamento com estabilização de seu quadro clínico, através de controle dos valores de pressão arterial, e melhora dos níveis de creatinina e proteinúria. Outras características da síndrome foram mais bem estudadas e acompanhadas pelas disciplinas de otorrinolaringologia em associação com a fonoaudiologia. No aparelho de amplificação sonora foi encontrado hipoacusia bilateral, secundária a distúrbio condutivo misto de intensidade moderada. A disfunção auditiva foi também explorada por meio de tomografia computadorizada de crânio, que revelou achado de atresia do canal externo

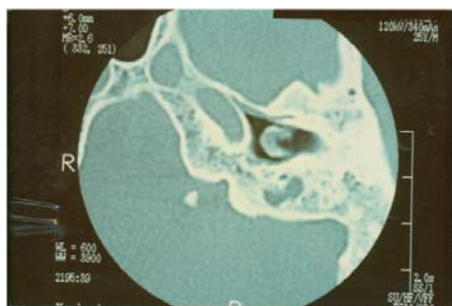


Figura 5- TC de crânio mostrando atresia de canal externo e cadeia ossicular displásica

(Figura 5), vestibulo aumentado (Figura 6), canal externo tortuoso e cavidade timpânica reduzida (Figura 7).

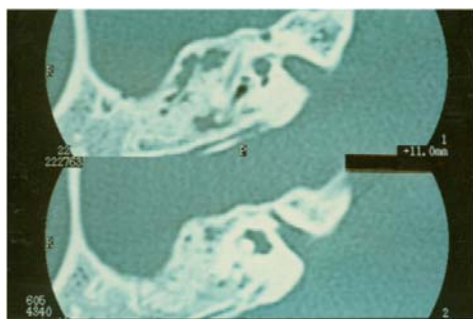


Figura 6- TC de crânio mostrando vestibulo aumentado.



Figura 7 -TC de crânio mostrando aparelho auditivo com canal externo tortuoso e cavidade timpânica reduzida.

## Discussão

As fístulas pré-auriculares e as fendas branquiais são achados característicos da doença, presentes em 63 % dos casos. Esses estigmas podem ser uni ou bilaterais e geralmente localizam-se abaixo da orelha externa, no primeiro terço do pescoço, anterior ao músculo esternocleidomastóideo, embora não sejam incomuns outras variações anatômicas, as quais podem ser imperceptíveis ou ocasionar infecções do trato auditivo de repetição.<sup>3</sup>

Alterações palatais como as encontradas são menos prevalentes nos pacientes com SBOR. Elas se justificam, pois o palato deriva do aparelho branquial e é comum a associação com fendas e fissuras branquiais.<sup>2,9</sup>

A perda auditiva configura-se como um dos achados mais característicos. Alguns estudos colocam que ocorre hipoacusia do tipo neurossensorial em 20% dos casos, condutiva em 30%, e mista em 50%, sendo o nível de acometimento variável, de médio a intenso. Nos distúrbios de condução prevalecem malformações, hipoplasias, fusões e alargamento dos ossículos da audição, ou até mesmo sua ausência. No acometimento neurossensorial há perda da função do receptor e da condução do impulso elétrico nas vias neuronais. Em nosso caso, a paciente apresenta perda auditiva intensa, do tipo mista, em ouvido esquerdo, principalmente.<sup>8</sup>

As alterações renais também são prevalentes, sendo que as malformações com anormalidades pequenas e assintomáticas prevalecem sobre as de grande monta. As anormalidades renais podem explicar o quadro de hipertensão arterial sistêmica, já que a SBOR está intimamente relacionada a distúrbios como rins policísticos, deformidades pielocaliciais, rim unilateral, agenesia renal, obstrução de ureteres ou da junção ureteropélvica e divertículo pielocalicial. Essas anormalidades vêm acompanhadas de achados laboratoriais de proteinúria e diminuição de depuração de creatinina, o que justifica a perda de função renal desses pacientes, associado a um quadro de lesão glomerular imunomediada.<sup>8</sup>

O diagnóstico da SBOR é simples, sendo baseado em critérios fenotípicos maiores: anormalidades branquiais, surdez, fenda pré-auricular e anormalidades renais; e menores: anormalidades de ouvido interno, médio e/ou externo, e cisto pré-auricular; sendo necessário 3 ou mais critérios maiores, ou 2 critérios maiores associados a 2 ou mais critérios menores ou 1 critério maior em paciente com parente de primeiro grau de portador da SBOR.<sup>11</sup> Em todas maneiras de se estabelecer o



diagnóstico nossa paciente se enquadrava. Porém outras síndromes devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais. Destacam-se entre elas:

*Síndrome de Goldenhar (displasia oculoauriculovertebral)*: como achados principais citam-se fístulas pré-auriculares, anormalidades ortopédicas ou esqueléticas, principalmente em coluna cervical. Alterações cardíacas, pulmonares e renais podem estar associadas. A principal forma de diferenciar da SBOR é que nessa o esqueleto facial costuma ser normal, enquanto naquela as alterações são bastante frequentes.

*Síndrome de Treacher-Collins (disostose mandíbulo facial)*: Também autossômica dominante e de expressividade variável. As características faciais são bastante notórias. Incluem: fissuras palpebrais antimongolóides, queixo pequeno, ossos malares achatados, orelhas deformadas, que podem também vir acompanhadas de implantação baixa e fossetas pré auriculares, com ocorrência de hipoacusia, mas não se observando entretanto alterações renais.

*Síndrome de Townes-Brocks*: autossômica dominante, manifestada por um fenótipo de anormalidades do ouvido externo, como presença de fossetas pré auriculares, microtia (pavilhão auditivo pequeno), hipoacusia sensorial ou condutiva, anormalidades genitourinárias que variam de hipospádia, bolsa escrotal bífida, hipoplasia renal, além de anormalidades esqueléticas e imperfuração anal

*Síndrome Branquio-oculofacial*: autossômica dominante de expressividade variável, caracterizada por defeitos branquiais cobertos por uma porção de pele anormal, fossetas pré auriculares ou auriculares, microftalmia, ductos lacrimais obstruídos, fendas labiais, embranquecimento prematuro dos cabelos e uma série de anormalidades renais.<sup>8</sup>

O manejo apropriado da SBOR inclui cuidados quanto à hipoacusia, às alterações renais, às complicações perinatais e o aconselhamento genético. O rápido reconhecimento da possibilidade perda auditiva através dos estigmas faciais da SBOR é importante para a avaliação da introdução precoce de aparelhos de amplificação sonora e foi determinante para melhorar o prognóstico auditivo e a qualidade de vida de nossa paciente. Além disso, a antibioticoterapia profilática deve ser instituída em casos de otite de repetição secundários às fístulas branquiais e/ou fossetas pré-auriculares.

Os distúrbios renais podem ser bastante graves, de modo que atenção especial deve ser dada desde o pré-natal de mães sabidamente com SBOR. A altura uterina deve ser acompanhada com atenção, e ultrassonografias seriadas devem ser realizadas com o intuito de se observar oligo-hidrânio, devendo ser pesquisada a presença de tecido renal e estimado o volume pulmonar. E em caso da detecção de alterações é importante o referenciamento da gestante para serviço que contenha equipe de neonatologia intensiva.<sup>10</sup>

Quanto ao aconselhamento genético, deve-se salientar que é grande a probabilidade de ocorrência de alterações renais e auditivas em gestações futuras, embora a expressividade das mesmas seja bastante variável. Vimos esse aspecto em nossa prática, quando ao estudar a família da paciente observamos vários níveis de expressividade da SBOR.

## Conclusões

Na SBOR, as queixas nefrológicas costumam ser silenciosas e manifestam-se tardiamente. Em geral suspeita-se

do diagnóstico devido às anormalidades faciais associadas à hipoacusia. Daí a importância de um conhecimento multidisciplinar da SBOR, para que os profissionais de saúde possam suspeitar da síndrome e atuar junto aos nefrologistas, considerando-se que as alterações renais são as principais responsáveis pela morbimortalidade. A SBOR é um diagnóstico fácil de ser realizado a partir de seu conhecimento prévio. A possibilidade de investigação precoce nas alterações renais e otorrinolaringológicas implica o melhor prognóstico e qualidade de vida. Exemplo é o caso relatado, com diagnóstico, acompanhamento e tratamento em serviço que não é referência em doenças congênitas.

## Referências bibliográfica

1. Morisada N, Rendtorff ND, Nozu K, Morishita T, Miyakawa T, Matsumoto T, et al. Branchio-oto-renal syndrome caused by partial EYA1 deletion due to LINE-1 insertion. *Pediatr Nephrol* 2010 Jul [cited 2010 Feb 4]. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/r484v6865506704/>
2. Heimler A, Lieber E. Branchio-oto-renal syndrome: reduced penetrance and variable expressivity in four generations of a large kindred. *Am J Med Genet* 1986;25(1):15-27.
3. Garg A, Wadhwa R, Gulati SP, Kumar A. Branchio-oto-renal syndrome. *J Assoc Physicians India* 2008;56:904-5.
4. Lee JD, Kim SC, Koh YW, Lee HJ, Choi SY, Kim UK. A novel frameshift mutation in the EYA1 gene in a Korean family with branchio-oto-renal syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39(3):303-6.
5. Zhang Y, Knosp BM, Maconochie M, Friedman RA, Smith RJH. A comparative study of Eya1 and Eya4 protein function and its implication in branchio-oto-renal syndrome and DFNA10. *J Assoc Res Otolaryngol* 2004;5(3):295-304.
6. Ruf RG, Xu PX, Silvius D, Otto EA, Beekmann F, Muerb UT, et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(21):8090-5.
7. Stratakis CA, Lin JP, Rennert OM. Description of a large kindred with autosomal dominant inheritance of branchial arch anomalies, hearing loss, and ear pits, and exclusion of the branchio-oto-renal (BOR) syndrome gene locus (chromosome 8q13.3). *Am J Med Genet* 1998;79(3):209-14.
8. Chang EH, Menezes M, Meyer NC, Cucci RA, Vervoort VS, Schwartz CE, et al. Branchio-oto-renal syndrome: The mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum Mutat* 2004;23(6):582-9.
9. Fraser FC, Ling D, Clogg D, Nogrady B. Genetic aspects of the BOR syndrome-branchial fistulas, ear pits, hearing loss, and renal anomalies. *Am J Med Genet* 1978; 2(3):241-52.
10. Kirk SA, McCarthy JJ. The illinois test of psycholinguistic abilities: an approach to differential diagnosis. *Am J Ment Defic* 1961;66:399-412.
11. Melnick M, Bixler D, Nance WE, Silk K, Yune H. Familial branchio-oto-renal dysplasia: a new addition to the branchial arch syndromes. *Clin Genet* 1976;9(1):25-34.

---

## Correspondência:

Rua Demétrio Elias Cabbaz nº 317  
15053-370 - São José do Rio Preto- SP  
Tel.: (17)9732-8480  
e-mail: [thivasc@gmail.com](mailto:thivasc@gmail.com)

---