

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 06/10/2018.

PATRICK ATADEMOS FELIPE

**NOVAS EVIDÊNCIAS PARA HERANÇA GENÉTICA DA ANOMALIA
SULCO VOCAL**

BOTUCATU

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Julio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

NOVAS EVIDÊNCIAS PARA HERANÇA GENÉTICA DA
ANOMALIA SULCO VOCAL

Mestrando: Patrick Atademos Felipe

Orientador: Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira

Dissertação apresentada ao Instituto de
Biociências, Campus de Botucatu, UNESP
para obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas (Genética)

BOTUCATU

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Felipe, Patrick Atademos.

Novas evidências para herança genética da anomalia sulco vocal / Patrick Atademos Felipe. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Danilo Moretti-Ferreira

Capes: 20205007

1. Sulco vocal. 2. Pregas vocais - Anomalias. 3. Anomalias humanas - Etiologia. 4. Genealogia. 5. Hereditariedade. 6. Genética.

Palavras-chave: Etiologia; Genealogias; Herança autossômica dominante; Sulco vocal.

“Quando penso que cheguei ao meu limite

descubro forças para ir além”

(Ayrton Senna)

DEDICATÓRIA

Agradeço, em primeiro, lugar a **Deus**, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.

Aos meus pais, **Jean** e **Maria Inês**, e a minha irmã, **Julie**, por todo amor, apoio, honestidade, conselhos, educação e dedicação que me mostraram e me deram durante todos esses anos e que não mediram esforços para que eu chegasse até essa etapa da minha vida.

A minha esposa Janaina e ao meu filho Miguel pelo amor, carinho, compreensão, fidelidade e companheirismo, sempre me apoiando nos momentos de dificuldades.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP – Campus Botucatu e a todo corpo docente e funcionários.

Ao Instituto de Biociências de Botucatu, sua direção, corpo docente e funcionários.

Ao Serviço de Aconselhamento Genético

Ao meu orientador Prof. Dr. Danilo Moretti-Ferreira, pelos ensinamentos e amizade por todo apoio e atenção durante a elaboração deste estudo.

À Prof. Dra. Regina Garcia Martins por toda atenção, instrução, disponibilidade e apoio que me proporcionou durante este estudo.

Também aos funcionários do Ambulatório dos Distúrbios da Voz e Foniatria do HC-FMB/Unesp pela sua boa vontade e cooperação.

À Dra. Deise Helena Souza e a Rosana Aparecida Bicudo da Silva pelo apoio e incentivo em todos os momentos.

A todos os pacientes que aceitaram participar deste estudo e às suas famílias pelas informações fornecidas, sua disposição e confiança sem os quais este trabalho não teria sido possível.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	4
1.1. EMBRIOLOGIA E CRESCIMENTO DAS PREGAS VOCAIS	4
1.2. HISTOLOGIA DAS PREGAS VOCAIS	4
1.3. ANATOMIA DA LARINGE E DAS PREGAS VOCAIS	5
1.4. MÚSCULOS E CARTILAGENS	5
1.5. A FONAÇÃO.....	6
2. SULCO VOCAL	7
3. OBJETIVOS	10
4. MATERIAL E MÉTODOS	11
4.1. ÉTICA	11
4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	11
4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	11
4.4. CASUÍSTICA	12
5. RESULTADOS	12
5.1. GRUPO AMOSTRAL.....	12
5.2. ANAMNESE GENÉTICO-CLÍNICA	12
5.3. REVISÃO DOS HEREDOGRAMAS DA LITERATURA (FAMÍLIAS JÁ RELATADAS).....	13
<i>Caso 1.....</i>	<i>13</i>
<i>Caso 2.....</i>	<i>13</i>
6. HEREDOGRAMAS CASOS ISOLADOS, PRESENTE ESTUDO.	14
7. HEREDOGRAMAS DE DUAS NOVAS GENEALOGIAS COM SULCO VOCAL: PRESENTE ESTUDO.	22
8. PENETRÂNCIA	23
8.1. CÁLCULO DE PENETRÂNCIA	23
9. DISCUSSÃO	26
10. CONCLUSÃO	27
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
12. ANEXOS	33
ANEXO 1.....	33
ANEXO 2.....	35
ANEXO 3.....	36
ANEXO 4.....	37

RESUMO

O sulco vocal é uma alteração anatômica da laringe na qual se encontra uma fenda disposta no sentido longitudinal paralelamente à margem livre das pregas vocais. Possui extensão e profundidade variáveis, sendo que quando muito profundo a mucosa adere ao ligamento vocal e aparenta dividir a prega vocal ao meio. Há duas hipóteses discutidas atualmente sobre sua origem: adquirida ou congênita. É possível que ambas co-existam e tenham um papel relacionado. O objetivo deste trabalho foi estudar as genealogias de pacientes diagnosticados com sulco vocal, a partir da premissa que alguns casos são de etiologia genética de herança autossômica dominante.

Foram estudados 20 indivíduos com sulco vocal, pertencente a 18 genealogias. Após a consulta, 14 indivíduos relataram ausência de histórico familiar, sendo classificados como casos isolados, um indivíduo era adotado, enquanto que 5 indivíduos relataram parentes com sinais clínicos indicativos, como a rouquidão da voz. Após a realização do exame de videoralingoscopia, sendo que em 4 membros destas genealogias, foi confirmado a presença de sulco vocal.

Os resultados dos nossos estudos em pacientes com a anomalia do sulco vocal apresentam novas evidências para herança genética em famílias com recorrência de sulco vocal, apoiando a hipótese da etiologia genética ou congênitas desta anomalia, em algumas famílias. Realizando o cálculo de penetrância, considerando a hipótese mais plausível de herança autossômica dominante. Cálculo este que será utilizado para o acompanhamento genético em futuras famílias a serem avaliadas.

Palavras Chaves: sulco vocal, herança autossômica dominante, genealogias, etiologia

ABSTRACT

The sulcus vocalis is an anatomical change in the larynx which is a willing slit in the longitudinal direction parallel to the free margin of the vocal folds. It has breadth and depth variables, and when very deep mucous adheres to the vocal ligament an appears split the vocal fold in half.

There are two hypotheses currently discussed on the origin: congenital or acquired. It is possible that both co-exists and has a related paper. The objective of this work was to study the genealogies of patients diagnosed with vocal sulcus vocalis, from the premise that some cases are genetic etiology autosomal dominant inheritance.

We studied 20 subjects with sulcus vocalis, belonging to 18 genealogies. After the consultation 14 subjects reported no family history, being classified as isolated cases, an individual was adopted, while 5 subjects reported relatives with clinical signs such as hoarseness of the voice. After the examination of videoralingoscobia, and in 4 members of these families, it was confirmed having sulcus vocalis

The results of our studies in patients with sulcus vocalis anomaly present new evidence for genetic inheritance in families with sulcus vocalis recurrence, supporting the hypothesis of genetic or congenital etiology of this abnormality in some families. Performing the calculation of penetrance, considering the most plausible hypothesis of autosomal dominant inheritance. Estimate this to be used for genetic monitoring in future families to be evaluated.

Key Words: sulcus vocalis, autosomal dominant inheritance, genealogies, etiology.

1. Introdução

1.1.Embriologia e crescimento das pregas vocais

Em humanos, dentro de quatro semanas após a fecundação, surgem os primeiros arcos faríngeos. A superfície externa de cada arco faríngeo é constituída por ectoderma e a camada interna, por endoderma. A sua região mediana é mesenquimal, com origem mesodérmica e de cristas neurais. Cada arco faríngeo possui um par de arcos cartilagosos, um par de nervos cranianos e um par de artérias. (MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N, 2008)

As cartilagens dos quarto e sexto arcos se fundem e formam as cartilagens laríngeas, com exceção da epiglote, que é formada a partir do mesênquima da eminência hipobranquial (derivada dos terceiro e quarto arcos). Na 6ª semana, as cartilagens e os músculos da laringe começam a se diferenciar. Ao longo da infância, a laringe vai ocupando uma posição anatômica mais baixa enquanto o ligamento vocal continua a crescer. O ligamento vocal é imaturo quando a criança tem entre 1 a 4 anos de idade. (LE HUCHE, F.; ALLALI, A, 2005)

As dimensões das pregas vocais variam de 6 a 8mm na infância, de 12 a 15mm na puberdade, de 12 a 17mm no adulto do sexo feminino e de 17 a 23mm no adulto do sexo masculino. (PINHO, S, 1998)

10. Conclusão

Os resultados dos nossos estudos em pacientes com a anomalia sulco vocal apresentaram novas evidências para herança genética em famílias com recorrência de sulco vocal.

Foram analisadas duas novas famílias que apresentaram recorrência de sulco vocal e foram elaborados seus heredogramas que mostraram evidências de herança autossômica dominante com penetrância incompleta para esses casos, portanto, a recorrência da anomalia sulco vocal nas famílias descritas apóiam a hipótese da etiologia genética ou congênita desta anomalia.

Em futuras famílias com recorrência desta afecção o risco para a futura prole deve ser estimado em 84% de penetância.

11. Referências Bibliográficas

BEHLAU, M.; AZEVEDO, R.; MADAZIO, G. Anatomia da laringe e fisiologia da produção vocal. In: Behlau M. Voz: O livro do especialista, Rio de Janeiro: Revinter; v.1, p.1-51, 2001.

CAKIR, Z. A.; YIGIT, O.; KOCAK, I.; SUNTER, A. V.; DOGAN, M. Sulcus vocalis in monozygotic twins. *Auris Nasus Larynx*, v. 37, p. 255-257, 2010.

CASTRO, V. C.; PEGORARO-KROOK, M. I. Características de frequência fundamental da fala de indivíduos do sexo feminino falantes do português brasileiro, *Pró – Fono Revista de Atualização Científica*, v.6. p. 5-7, 1994.

COLTON, R. H.; CASPER, J. K. Compreendendo os problemas de voz: uma perspectiva fisiológica ao diagnóstico e a tratamento. Trad. S. Costa. Porto Alegre. Artes Médicas, 1996.

DAILEY, S.H.; FORD,C.N. Surgical Management of Sulcus Vocalis and Vocal Fold Scarring. *Otolaryngol Clin. N.Am.*, v.39, p.23-42, 2006

DAMROSE, E.J.; BERKE, G.S. Advances in the management of glottic insufficiency. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 11, p. 480-484, 2003.

DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar. 3 ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2007.

DA SILVA, L. Embriologia do aparelho deglufonatório Laringolgia pediátrica. São Paulo: Roca, p.1-5, 1999.

FORD, C. N.; INAGI, K.; KHIDR, A.; BLESS, D. M.; GILCHRIST, K. W. Sulcus vocalis: a rational approach to diagnosis and management. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v. 105, p. 189-200, 1996.

GIOVANNI, A.; CHANTERET, C.; LAGIER, A. Sulcus vocalis: a review. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, v. 264, p.337-344, 2007.

HERNANDO, M.; COBETA, I.; LARA, A.; GARCÍA, F.; GAMBOA, F. J. Vocal pathologies of difficult diagnosis. *J. Voice*, v. 22, n. 5, p. 607-610, 2008.

HIRANO, M.; HIRADE, Y.; YOSHIDA T.; SANADA, T. Improved surgical technique for epidermoid cysts of the vocal fold. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* v. 98, p. 791-795, 1989.

HIRANO, M.; TANAKA S.; YOSHIDA, T.; HIBI, S. Sulcus vocalis: functional aspects. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* v. 99, p. 679-683, 1990.

HSIUNG, M. W.; WOO, P.; WANG, H. W.; SU, W. Y. A clinical classification and histopathological study of sulcus vocalis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, v. 257, p. 466-468, 2000.

HWANG, C. S.; LEE, H. J.; HA, J. G.; CHO, C. I.; KIM, N. H.; HONG, H. J.; CHOI, H.- S. Use of pulsed dye laser in the treatment of sulcus vocalis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 148, p. 804-809, 2013.

ITOH, T.; KAWAZAKI, H.; MORIKAWA, I.; HIRANO, M. Vocal fold furrows. A 10-year review of 240 patients. *Auris Nasus Larynx*, v.10, p. 17–26, 1983.

JETTE, M.; THIBEAULT, S. Morphology of vocal fold mucosa: histology to genomics. In: COLTON, R. H.; CASPER, J. K.; LEONARD, R. *Understanding Voice Problems: A Physiological Perspective for Diagnosis and Treatment*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p. 64-75.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004.

KOCAK, I.; ASLAN, G.; DOGAN, M.; COMUNOGLU, N. Vocal fold bridge: a complication of a sulcus cyst surgery. *J. Voice*, v. 24, n. 2, p. 240-241, 2010.

LE HUCHE, F.; ALLALI, A. *A Voz*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

MARTINS, R. H. G.; SILVALL, R.; MORETTI-FERREIRA, D.; DIAS, N. H. Sulcus vocalis: probable genetic etiology. Report of four cases in close relatives. Rev. Bras. Otorrinolaringol., v.73, 2007.

MARTINS, R. H. G.; GONÇALVES, T. M.; NEVES, D. S.; FRACALLOSSI, T. A.; TAVARES, E. L. M.; MORETTI-FERREIRA, D. Sulcus vocalis: evidence for autosomal dominant inheritance. Genet. Mol. Res., v. 10, p. 3163-3168, 2011.

MONDAY, L. A.; BOUCHAYER, M.; CORNUT, G.; ROCH, J. B. Epidermoid cysts of the vocal cords. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., v.92, p. 124-127, 1983.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. Embriologia Básica. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

MORTENSEN, M. M.; WOO, P.; IVEY, C.; THOMPSON, C.; CARROLL, L.; ALTMAN, K. The use of the pulse dye laser in the treatment of vocal fold scar: a preliminary study. Laryngoscope. v. 118, p. 1884-1888, 2008.

NAKAYAMA, M.; FORD, C.N.; BRANDENBURG, J.H.; BLESS, D.M. Sulcus vocalis in laryngeal cancer: a histopathologic study. Laryngoscope., v. 104, p. 16-24, 1994.

NETTER, F. H. Atlas de Anatomia Humana. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. Física para Ciências Biológicas e Biomédicas. São Paulo: Harper & Row, 1985.

OTTO, P. A.; HORIMOTO, A. R. Penetrance rate estimation in autosomal dominant conditions. Genet. Mol. Biol, v. 35, n. 3, p. 583-588, 2012.

PIERCE.; BENJAMIN, A. Genética – Um Enfoque Conceitual. 3ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

PINHO, S. M. R. Avaliação e tratamento da voz. Fundamentos em Fonoaudiologia: Tratando os Distúrbios da Voz. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 2-37, 1998.

PONTES, P.; BEHLAU, M. Treatment of sulcus vocalis: auditory perceptual and acoustical analysis of the slicing mucosa surgical technique. *J. Voice*, v. 7, n. 4, p. 365-376, 1993.

SATALOFF, J. B.; DEFATTA, R. A.; HAWKSHAW, M. J.; SATALOFF, R. T. Sulcus vocalis. *ENT-Ear, Nose & Throat Journal*, 2012.

SATO, K.; HIRANO, M. Electron microscopic investigation of sulcus vocalis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v. 107, p. 56-60, 1998.

SATO, K.; HIRANO, M.; NAKASHIMA, T. Stellate cells in the human vocal fold. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* v. 110, p. 319-325, 2001.

STEPHEN, T. S.; LEE, F. R. C. S.; NIIMI, D. M. Vocal fold sulcus. *J. Laryngol. Otol.* v. 104, p. 876-878, 1990.

SUNUSTAD, P. D.; SIMMONS, J. M. Fundamentos de Genética. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SUNTER, A. V.; YIGIT, O.; HUQ, G. E.; ALKAN, Z.; KOCAL, I.; BUYUK, Y. Histopathological characteristics of sulcus vocalis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 145, p. 264-269, 2011.

TSUNODA, K.; KONDOU, K.; KAGA, K.; NIIMI, S.; BAER, T.; NISHIYAMA, K.; HIROSE, H. Autologous transplantation of fascia into the vocal fold: Long-Term result of Type-1 transplantation and the future. *Laryngoscope*, v. 115, p. 1-10, 2005.

WATSON, G. J.; JONES, P. H. Videographic documentation of an open cyst converting into a sulcus vocalis. *J. Voice*, v. 25, n. 5, p. 221-222, 2011.

WELHAM, N. V.; ROUSSEAU, B.; FORD, C. N.; BLESS, D. M. Tracking outcomes after phonosurgery for sulcus vocalis: a case report. *J. Voice*, v. 17, n. 4, p. 571-578, 2003.

WITZIG, E.; CORNUT, G.; BOUCHAYER, M.; ROCH, J. B.; LOIRE, R. Etude anatomoclinique et traitement du kyste épidermoïde et du sulcus de la corde vocale: à propos de 157 cas. *Les Cahiers d'ORL*, t. XVIII, n. 9, p. 765-778, 1983.

ZHANG, F.; SPRECHER, A. J.; WEI, C.; JIANG, J. J. Implantation of gelatin sponge combined with injection of autologous fat for sulcus vocalis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 143, p. 198-203, 2010.