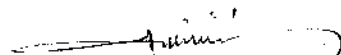


MARIA LEINE GUION DE ALMEIDA

***HIPERTELORISMO E DEFEITOS DE LINHA MÉDIA
FACIAL ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE UMA AMOSTRA
DE PACIENTES***

Este exemplar corresponde a versão final do exemplar da Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Pediatria.

Campinas, 13 de novembro de 2000.



Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa
Orientador

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

MARIA LEINE GUION DE ALMEIDA

***HIPERTELORISMO E DEFEITOS DE LINHA MÉDIA
FACIAL ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE UMA AMOSTRA
DE PACIENTES***

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para obtenção do
título de Doutor em Pediatria.*

Orientador: Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa

Campinas

2000

UNIDADE	Be
N.º CHAMADA:	TI/UNICAMP
	AL 64h
V.	Ex
TOMBO BC/	49290
PROC.	16-392/01
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	09/05/01
N.º CPD	

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA

CM-00155003-7

**BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Al64h

Almeida, Maria Leine Guion de

Hipertelorismo e defeitos de linha média facial. Estudo genético-clínico de uma amostra de pacientes / Maria Leine Guion de Almeida. Campinas, SP : [s.n.], 2000.

Orientador : Antonio Richieri da Costa

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Anomalias. 2. *Síndrome. I. Antonio Richieri da Costa. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador:

Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Pediatria, da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

Ao Cauê e à Inaê

Com muito amor

“No processo de nossa vida, lentamente vamos conquistando nosso ser, nosso lugar na sociedade, nossa profissão, nossos objetivos de curto e de longo prazo. É uma árdua caminhada. Temos de desenvolver nossos próprios recursos para sermos autônomos na jornada e não onerarmos os demais”

“Luta contra os obstáculos que se antolham na caminhada de sua realização. Luta no plasmar da vida e do mundo conforme seus sonhos e suas metas. Nada do que realmente vale se alcança sem esforço e sem fatigante trabalho”

(Leonardo Boff)

AGRADECIMENTOS

Muitos contribuem para a realização de um trabalho, seja de forma direta ou não e, a todos eles, sou grata. Agradeço, em especial, ao Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa, orientador deste trabalho; ao HRAC-USP, meu local de trabalho; ao Departamento de Pediatria da UNICAMP, onde cursei o doutorado e ao CAPES, que me concedeu apoio financeiro. Devo expressar minha gratidão aos pacientes e seus familiares e, talvez, a melhor forma de agradecer seja transmitindo a outros o que aqui aprendi.

Mas, acima de tudo, agradeço a Nancy Mizue Kokitsu Nakata, Roseli Maria Zechi Ceide e Siulan Vendramini, companheiras de trabalho que incansáveis e sempre presentes me apoiaram, não somente nos bons mas, principalmente, nos momentos difíceis.

Por último, e não menos importante, agradeço aos meus filhos, que souberam esperar, e aos amigos, que souberam me ouvir.

	PÁG.
RESUMO.....	<i>i</i>
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	4
2.1. Definições e terminologia.....	5
2.1.1. Conceitos e termos definidos pelo Grupo Internacional de Trabalho...	5
2.1.2. Campo de desenvolvimento e linha média.....	6
2.1.3. Hipertelorismo.....	8
2.1.4. Displasia frontonasal, síndrome da fissura facial mediana, síndrome frontonasal, disostose frontonasal e malformação frontonasal.....	8
2.2. Embriologia.....	10
2.2.1. Desenvolvimento da face.....	10
2.2.2. Desenvolvimento do crânio.....	13
2.3. Delineamento sindrômico.....	19
3. DISPLASIA FRONTAL NASAL.....	21
3.1. Histórico.....	22
3.2. Considerações etiológicas.....	27
3.3. Considerações nosológicas.....	29
3.3.1. Considerações nosológicas sobre os relatos de casos familiares.....	29
3.3.2. Considerações nosológicas sobre os relatos de casos isolados.....	31
3.4. Síndromes relacionadas clinicamente à displasia frontonasal.....	34
3.4.1. Disostose acrofrontofacionasal.....	34

3.4.2. Disostose acrofrontofacionasal grave.....	35
3.4.3. Síndrome hipertelorismo Teebi.....	37
3.4.4. Displasia frontonasal, macrobléfaro, colobomas palpebrais, anomalias auriculares, macrostomia, atraso mental e anomalias estruturais do sistema nervoso central.....	38
3.4.5. Displasia frontofacionasal.....	40
3.4.6. Displasia craniofrontonasal.....	42
3.4.7. Síndrome oculoauriculofrontonasal.....	44
3.4.8. Atraso de crescimento e de desenvolvimento, anomalias estruturais do sistema nervoso central e primeiro arco branquial, anoftalmia, a/hipoplasia heminasal e fissura atípica de lábio e palato.....	46
3.4.9. Displasia frontonasal acromélica.....	47
3.4.10. Displasia frontonasal, anomalias oculares, encefalocele basal e agenesia de corpo caloso.....	49
3.4.11. Displasia frontonasal, múltiplas anomalias esqueléticas e de órgãos internos.....	50
3.4.12. Displasia frontonasal, heterotopia nodular periventricular bilateral e atraso mental.....	51
3.4.13. Malformação crânio-óculo-fronto-nasal.....	51
4. PROPOSIÇÃO.....	52
5. PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODOS.....	54
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56
6.1. Descrição clínica-genética e discussão dos pacientes dos respectivos grupos.....	58

6.1.1. Grupo 1: Pacientes portadores de disostose acrofrontofacionasal.....	58
6.1.2. Grupo 2: Pacientes portadores de disostose acrofrontofacionasal grave.....	64
6.1.3. Grupo 3: Pacientes portadores de síndrome hipertelorismo Teebi.....	69
6.1.4. Grupo 4: Pacientes portadores de displasia frontonasal, macrobléfaro, colobomas palpebrais, anomalias auriculares, macrostomia, atraso mental e anomalias estruturais do sistema nervoso central.....	75
6.1.5. Grupo 5: Pacientes portadores de displasia frontofacionasal.....	86
6.1.6. Grupo 6: Pacientes portadores de displasia craniofrontonasal.....	97
6.1.7. Grupo 7: Pacientes portadores de anomalias do espectro oculoauriculofrontonasal.....	112
6.1.8. Grupo 8: Pacientes portadores de atraso de crescimento e de desenvolvimento, anomalias estruturais do sistema nervoso central e de primeiro arco branquial, anoftalmia, a/hipoplasia heminasal e fissura atípica de lábio e palato.....	124
6.1.9. Grupo 9: Pacientes portadores de displasia frontonasal grave e displasia frontonasal acromélica.....	135
6.1.10. Grupo 10: Pacientes portadores de displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso e atraso mental.....	152
6.1.11. Grupo 11: Pacientes portadores de fissura facial mediana, anomalias oculares, encefalocele basal e agenesia de corpo caloso.....	178
6.1.12. Grupo 12: Pacientes portadores de displasia frontonasal e fissura alar.....	193
6.1.13. Grupo 13: Pacientes portadores de situações clínicas diversas.....	202

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....	220
8. ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	224
9. SUMMARY.....	226
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	228
11. ANEXOS.....	248

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1: Estudo comparativo de pacientes portadores de disostose acrofrontofacionasal.....	62
Tabela 2: Estudo comparativo do paciente 3 da presente casuística com os pacientes de NAGUIB (1988).....	67
Tabela 3: Estudo comparativo dos pacientes 4 e 5 da presente casuística com os pacientes portadores de síndrome de hipertelorismo Teebi relatados em literatura.....	73
Tabela 4: Dados clínicos dos pacientes 6, 7 e 8, da presente casuística, e do paciente de MASUNO et al. (2000).....	82
Tabela 5: Dados clínicos de pacientes da literatura e pacientes 9, 10 e 11 da presente casuística que apresentam fenótipo leve de displasia frontofacionasal.....	93
Tabela 6: Manifestações clínicas de pacientes de literatura e paciente 12 da presente casuística que apresentam fenótipo grave de displasia frontofacionasal.....	94
Tabela 7: Manifestações clínicas dos pacientes 13 a 19 da presente casuística e de pacientes da literatura portadores de displasia craniofrontonasal.....	109
Tabela 8: Dados clínicos de pacientes da literatura e da presente casuística (pacientes 20 a 24) portadores de displasia frontonasal e anomalias de 1º arco branquial.....	121
Tabela 9: Dados clínicos dos pacientes 25, 26, 27 e 28 da presente casuística.	133
Tabela 10: Dados clínicos de pacientes da literatura portadores de displasia frontonasal acromélica e dos pacientes 29 a 35 da presente casuística.....	149

Tabela 11: Dados clínicos dos pacientes da literatura e da presente casuística (pacientes 36 a 45) portadores de displasia frontonasal, a/hipoplasia de corpo caloso e atraso mental.....	173
Tabela 12: Estudo comparativo dos pacientes de GUERRINI & DOBYNS (1998) e pacientes 36 a 45 da presente casuística.....	174
Tabela 13: Dados clínicos dos pacientes 46 a 53 da presente casuística portadores de displasia frontonasal, anomalias oculares, encefalocele basal e a/hipoplasia de corpo caloso.....	190
Tabela 14: Dados clínicos dos pacientes 54 a 59 da presente casuística portadores de displasia frontonasal e fissura alar.....	200

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Aspectos clínicos do paciente 1.....	59
Figura 2: Aspectos clínicos do paciente 2.....	61
Figura 3: Aspectos clínicos do paciente 3.....	66
Figura 4: Aspectos clínicos do paciente 4.....	70
Figura 5: Aspectos clínicos do paciente 5.....	73
Figura 6: Aspectos clínicos (a-b), raio X das mãos (c) e TCCE (d-e) da paciente 6.....	77
Figura 7: Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) da paciente 7.....	79
Figura 8: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c) do paciente 8.....	81
Figura 9: Aspectos clínicos da paciente 9.....	87
Figura 10: Aspectos clínicos da paciente 10.....	88
Figura 11: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) da paciente 11.....	90
Figura 12: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c) da paciente 12.....	92
Figura 13: Aspectos clínicos da paciente 13.....	98
Figura 14: Aspectos clínicos da paciente 14.....	100
Figura 15: Aspectos clínicos da paciente 15.....	101
Figura 16: Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) da paciente 16.....	103
Figura 17: Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c) da paciente 17.....	105
Figura 18: Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) da paciente 18.....	106
Figura 19: Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d) da paciente 19.....	108
Figura 20: Aspectos clínicos do paciente 20.....	113

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Figura 21:	Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d) do paciente 21.....	114
Figura 22:	Aspectos clínicos (a-b-c) e tomografia computadorizada de face (c-d) da paciente 22.....	116
Figura 23:	Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e) do paciente 23.....	118
Figura 24:	Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d) do paciente 24.....	120
Figura 25:	Aspectos clínicos (a-b-c) e RNMCE (d-e-f) da paciente 25.....	126
Figura 26:	Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e) do paciente 26.....	128
Figura 27:	Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e) do paciente 27.....	130
Figura 28:	Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e) do paciente 28.....	132
Figura 29:	Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d-e) do paciente 29.....	136
Figura 30:	Aspectos clínicos (a-b), RX de crânio (c) e TCCE (d-e) do paciente 30.....	138
Figura 31:	Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do paciente 31.....	140
Figura 32:	Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d-e) do paciente 32.....	142
Figura 33:	Aspectos clínicos do paciente 33.....	144
Figura 34:	Aspectos clínicos (a-b-d), radiológicos (c-e) e RNMCE (f-g-h) da paciente 34.....	146
Figura 35:	Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e) do paciente 35.....	148
Figura 36:	Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c) da paciente 36.....	154
Figura 37:	Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do paciente 37.....	156
Figura 38:	Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d-e) do paciente 38.....	158
Figura 39:	Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do paciente 39.....	160
Figura 40:	Aspectos clínicos (a) e TCCE (b-c-d-e) do paciente 40.....	162
Figura 41:	Aspectos clínicos (a) e TCCE (b-c-d-e) do paciente 41.....	164
Figura 42:	Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do paciente 42.....	166

Figura 43:	Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do paciente 43.....	168
Figura 44:	Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) do paciente 44.....	170
Figura 45:	Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do paciente 45.....	172
Figura 46:	Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) do paciente 46.....	179
Figura 47:	Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) do paciente 47.....	180
Figura 48:	Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) do paciente 48.....	182
Figura 49:	Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) da paciente 49.....	183
Figura 50:	Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b) do paciente 50.....	185
Figura 51:	Aspectos clínicos (a) e TCCE (b) da paciente 51.....	186
Figura 52:	Aspectos clínicos do paciente 52.....	187
Figura 53:	Aspectos clínicos (a) e TCCE (b-c) do paciente 53.....	189
Figura 54:	Aspectos clínicos do paciente 54.....	194
Figura 55:	Aspectos clínicos (a-b), RX de crânio (c) e RNMCE (c-d) do paciente 55.....	195
Figura 56:	Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) do paciente 56.....	197
Figura 57:	Aspectos clínicos (a) e TCCE (b-c) do paciente 57.....	199
Figura 58:	Aspectos clínicos (a-b-c) e radiológicos (d-e-f) da paciente 58	204
Figura 59:	Aspectos clínicos (a) e TCCE (b) do paciente 59.....	207
Figura 60:	Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) do paciente 60.....	210
Figura 61:	Aspectos clínicos da paciente 61.....	213
Figura 62:	Aspectos clínicos (a-b) e radiológicos (c-d) do paciente 62.....	216
Figura 63:	Aspectos clínicos (a-b-c), radiológicos (d) e RNMCE (e-f-g) do paciente 63.....	218

LISTA DE QUADRO

	PÁG.
Quadro 1: Eventos que ocorrem entre a 4 ^a e a 8 ^a semanas do período embrionário.....	18

1. *Resumo*

2. *Introdução*

3. *Objetivos*

4. *Metodologia*

5. *Resultados*

6. *Conclusão*

7. *Bibliografia*

8. *Referências*

9. *Apêndice*

10. *Índice*

RESUMO

O objetivo deste estudo foi estabelecer as diversas condições clínicas em 63 pacientes com anomalias relacionadas à linha média craniofacial, avaliar o envolvimento do processo frontonasal nas diferentes síndromes encontradas e estudar as prováveis síndromes novas que fizeram parte da amostra. O critério mínimo para que os pacientes pertencessem a este estudo foi a presença de hipertelorismo ocular associado a pelo menos um defeito de fechamento de linha média facial, comprometendo nariz e/ou lábio. Os resultados mostraram que 60 pacientes apresentaram quadros clínicos superpostos à displasia frontonasal e que a forma clássica desta foi observada em 3 casos. Envolvimento primário do processo frontonasal foi observado em 20 casos: 3 com displasia frontonasal clássica; 4 com displasia frontonasal acromélica; 10 com displasia frontonasal associada a agenesia de corpo caloso e atraso mental; 2 casos com displasia frontonasal e hemimelia; 1 caso sem diagnóstico definido. Em 43 casos, o envolvimento do processo frontonasal foi secundário e, possivelmente, decorrente de: anomalias de fechamento dos ossos do crânio, principalmente ossos da base (15 casos); envolvimento do etmóide ou sutura fronto-etmoidal resultando em cistos da base do crânio ou da pirâmide nasal (12 casos); múltiplas falhas ósseas dos ossos da abóbada craniana (4 casos); envolvimento do primeiro arco branquial (8 casos). Em 3 casos, o diagnóstico foi de síndromes (síndrome de Robinow e síndrome G/BBB) que, usualmente, não cursam com displasia frontonasal. Dentro da amostra, 10 síndromes conhecidas e com sinais faciais superpostos à displasia frontonasal foram diagnosticadas (disostose acrofrontofacionasal, disostose acrofrontofacionasal grave, síndrome hipertelorismo Teebi, displasia craniofrontonasal, displasia frontofacionasal, síndrome oculoauriculofrontonasal, displasia frontonasal acromélica, síndrome da fissura facial mediana, anomalias oculares, encefalocele basal e agenesia de corpo caloso, síndrome de Robinow e síndrome G/BBB) e 4 novas síndromes, de padrão de recorrência, foram estabelecidas.

1. INTRODUÇÃO

1.1. OBJETIVO

1.2. METODOLOGIA

1.3. RESULTADOS

1. INTRODUÇÃO

A idéia de que cada região embrionária responde como uma unidade formadora foi desenvolvida por John Marius Opitz, na década de 70, com base no estudo comparativo de diversas áreas de conhecimento da biologia e, sempre enfocando os erros de morfogênese. OPITZ (1979, 1982) chamou tais unidades de campos de desenvolvimento. Estas seriam representadas por áreas embrionárias onde o desenvolvimento de estruturas complexas e apropriadas para cada região, seria determinado e controlado de uma maneira espacialmente coordenada, temporalmente sincronizada e hierarquicamente epimórfica. Estas unidades estariam expostas à ação dos mais diferentes fatores e, com isto, sujeitas às alterações durante o desenvolvimento embrionário, especialmente no período crítico da blastogênese. Estas alterações podem ocorrer apenas dentro de um campo de desenvolvimento resultando em defeitos regionais bem delimitados (defeitos monotópicos) ou em sítios diferentes e muitas vezes distantes (defeitos politópicos). Ao lado do desenvolvimento destes conceitos, OPITZ (1982) propôs, ainda, que a linha média embrionária seria um campo de desenvolvimento especial representando não só o plano de clivagem dos gêmeos monozigóticos mas também, o plano referencial que determina a simetria das vísceras. Este conceito, embora fascinante, nem sempre permite diferenciar com precisão a seqüência epimórfica dos eventos embrionários, assim campos muito próximos, porém oriundos de primórdios totalmente diferentes, podem estar envolvidos resultando em anomalias complexas. Exemplo típico deste tipo de interação é o desenvolvimento do crânio e da face. Enquanto a abóbada craniana desenvolve-se de um primórdio embrionário, os ossos da face desenvolvem-se de outro. Mais complexo ainda é quando consideramos o desenvolvimento dos ossos da base do crânio derivados de 3 placas cartilaginosas diferentes: cartilagem precordial (etmóide), cartilagem hipofisária (esfenóide) e cartilagem paracordal (occipital). Esta última, derivada dos esclerótomos occipitais e do primeiro esclerótomo cervical representando, assim, um elemento vertebral modificado. De particular interesse é o desenvolvimento das células da crista neural cefálica, que apresentam fatores pré-programados e epigenéticos, os quais atuam na sua migração influenciando seu destino e diferenciação. Embora inicialmente homogêneas, as células da crista neural cefálica, durante o desenvolvimento, se diferenciam em dois componentes regionais distintos: um central e outro lateral (GRANT *et al.*, 1997). O componente central origina o processo frontonasal e o lateral, os 1^{os} arcos branquiais, que em última análise constituirão as maiores linhagens

celulares responsáveis pela formação da face. Qualquer alteração que ocorra no desenvolvimento do mesênquima frontonasal, nos ossos membranosos da abóbada craniana, no condrocrânio, ou ainda, nos 2 primeiros arcos branquiais, resultará em anomalias cranianas, faciais ou craniofaciais das mais diversas. Do desenvolvimento harmônico destes campos resulta a identidade facial de cada ser humano. No presente estudo abordaremos uma amostra de pacientes com anomalias relacionadas à linha média craniofacial e, estas considerações iniciais são necessárias para se dar uma idéia da complexidade do estudo das síndromes que acometem o maciço craniofacial.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

2. CONSIDERAÇÕES GERAIS

2.1. DEFINIÇÕES E TERMINOLOGIA

2.1.1. Conceitos e termos definidos pelo Grupo Internacional de Trabalho

Embora difícil de se estabelecer, uma terminologia única em dismorfologia é fundamental. Apesar da causa precisa e da patogênese de uma dada anomalia, ou padrão de anomalias, nem sempre serem conhecidas, dados de anamnese e achados clínicos, associados à avaliação criteriosa de dados experimentais, frequentemente fornecem hipóteses sobre a provável causa e patogênese. Esclarecimentos posteriores da anomalia, conduta e prevenção depende dos resultados destas considerações e a conclusão final deve ser expressada em termos apropriados. Malformação, disrupção, deformidade ou displasia requerem diferentes intervenções e manejos. Consequentemente os termos devem ser definidos e, conforme recomendação do Grupo Internacional de Trabalho temos que:

Malformação: é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão, ou região ampla do corpo resultante de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal. Intrínseco significa que o primórdio embrionário é anormal e, possivelmente todas as malformações representem defeitos primários de campo.

Disrupção: é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão, ou ampla região do corpo resultante de um desarranjo ou interferência no processo de desenvolvimento de um primórdio originalmente normal. Fatores extrínsecos como infecções, teratógenos ou trauma podem interferir no desenvolvimento de um primórdio inicialmente normal.

Deformação: é a forma ou posição anormal de parte do corpo causado por forças mecânicas. Estas forças podem ser extrínsecas (compressão uterina) ou intrínsecas (mobilidade fetal diminuída por defeito do sistema nervoso) ao feto e podem ser pré ou pós natais.

Sequência: é um padrão de múltiplas anomalias derivadas de uma única anomalia. Um defeito primário ou uma disrupção ou um fator mecânico pode originar uma cascata de alterações secundárias na morfogênese subsequente.

Síndrome: é um padrão de múltiplas anomalias patogeneticamente relacionadas que não representam seqüência ou associação. O padrão de anomalias em uma síndrome pode se originar de vários campos de desenvolvimento.

Associação: é a ocorrência não casual de múltiplas anomalias, em 2 ou mais indivíduos, que não representam defeito politópico de campo, seqüência ou síndrome. OPITZ (1986) definiu associação como ocorrência não casual de anomalias múltiplas e idiopáticas da blastogênese, em 2 ou mais indivíduos.

2.1.2 Campo de desenvolvimento e linha média

A teoria de que campos de desenvolvimentos representam unidades do embrião nas quais o desenvolvimento de estruturas complexas é determinada e controlada de uma maneira espacialmente coordenada, temporalmente sincrônica e hierarquicamente epimórfica foi desenvolvida por OPITZ (1979, 1982). Anomalias idênticas produzidas por diferentes causas como aneuploidias, mutação gênica, agentes teratogênicos e certos procedimentos cirúrgicos mostrando que o primórdio embrionário responde como uma unidade na formação de anomalias de uma estrutura anatômica representam uma evidência para a teoria de campo de desenvolvimento. Na clínica genética, a ocorrência de uma determinada malformação em duas condições de causas distintas significa que um campo de desenvolvimento foi identificado, isto porque, estruturas idênticas significam desenvolvimento idêntico, independente do mecanismo inicial. Campos de desenvolvimento envolvendo estruturas anatômicas estritamente contíguas são ditos campos monotópicos e quando envolvem estruturas anatômicas de localizações distantes, politópicos. Durante a blastogênese, o embrião, como um todo, constitui o campo primário que é subdividido em campos progenitores. As partes que originam as estruturas finais durante a organogênese são os campos secundários ou epimórficos. Defeitos localizados (afetando uma estrutura ou parte do corpo) de diferenciação durante a organogênese constituem defeitos de campos monotópicos e, defeitos correlacionados de diferentes partes do corpo originados de defeitos indutivos da blastogênese são defeitos de campos politópicos (afetam estruturas diferentes em diferentes partes do corpo) (MARTÍNEZ-FRIAS et al., 1998).

A linha média, considerada como um plano sagital imaginário mais do que uma realidade biológica foi contestada por OPITZ & GILBERT (1982) que propuseram, inicialmente, tratar-se de um campo especial de desenvolvimento, de propriedades morfogenéticas as quais seriam pobremente tamponadas. A linha média representa, além do plano de clivagem de gêmeos monozigóticos, o plano que determina a posição das vísceras. Estes são eventos embrionários precoces. OPITZ (1993) afirmou que durante a blastogênese precoce o embrião, como um todo, representa uma única unidade morfogenética, o campo primário, e que durante este período, começando a gastrulação, os eventos mais importantes são a formação da linha média e do mesoderma. O autor salientou ainda que “a linha média não é o campo, mas o embrião inteiro o qual, durante a blastogênese precoce, ainda reage amplamente como uma única unidade totipotente (o campo primário) mais do que como uma mosaico de vários campos de desenvolvimento determinados”. Consequentemente, pode-se esperar que eventos dismorfogenéticos no campo primário altera não somente as características da blastogênese mas afeta, também, outros eventos da blastogênese como fusão, lateralização, intersecção, segmentação, movimentos morfogenéticos, etc. OPITZ (1993) comparando malformações blastogenéticas e organogenéticas mostrou que as blastogenéticas são mais graves, altamente letais, afetam a linha média, são associadas a gêmeos monozigóticos, não apresentam desvio na razão sexual, a maioria é esporádica e o risco de recorrência é baixo. Dentro do conceito de OPITZ (1993), de linha média como campo primário de desenvolvimento (ou parte dele), MARTÍNEZ-FRIAS (1995) avaliou crianças com defeitos de linha média e mostrou que seus resultados, do ponto de vista epidemiológico, foram compatíveis com as conclusões de OPITZ (1993). Defeitos de linha média, em sua maioria defeitos de diferenciação incompleta, incluem: anomalias de sistema nervoso central, fissuras faciais medianas, fissuras de lábio/palato/mandíbula/laringe, bifurcação da traquéia, fistulas traqueoesofágicas, defeitos cardíacos, defeitos diafragmáticos, onfalocele, hipospádia, bifurcação uterina, ânus imperfurado etc. Os defeitos de linha média mais comuns são as anomalias de desenvolvimento do sistema nervoso central e incluem: holoprosencefalia e suas variantes, agenesia de corpo caloso e vários outros defeitos de interconexão rostral, anomalia de Dandy-Walker, defeitos de linha média cerebelar e todos os tipos de anomalias de fechamento do tubo neural.

2.1.3. Hipertelorismo

O termo hipertelorismo ocular, ou simplesmente hipertelorismo, foi introduzido por GREIG (1924) que o definiu como sendo um aumento na distância entre os olhos. Outros autores introduziram o termo hipertelorismo orbitário, definido como distância aumentada entre as paredes mediais das órbitas (TESSIER, 1972). COHEN JR. *et al.* (1995), em uma revisão sobre o assunto, definiu todos os termos que envolvem distância interocular e comentou sobre as técnicas de medidas disponíveis. A distância interorbital medida através de radiografias ou de tomografias computadorizadas são as mais precisas e são importantes no que se refere à conduta cirúrgica. Já, a medida da distância intercantal interna e externa, embora menos precisa que a da distância interorbitária, é mais simples para ser usada na prática da clínica genética. O hipertelorismo é de causa heterogênea e pode ser uma das manifestações de várias síndromes com envolvimento craniofacial. As diferentes causas não induzem um caminho patogênético comum e portanto, o hipertelorismo não representa uma malformação isolada, seqüência ou campo de desenvolvimento. Possíveis mecanismos patogênicos para o hipertelorismo incluem: ossificação precoce das asas menores do esfenoide, fixando as órbitas na posição fetal (MANN, 1970); falha no desenvolvimento da cápsula nasal com conseqüente protrusão da vesícula cerebral primária no espaço normalmente ocupado pela cápsula, resultando em crânio anterior bifido, parada morfocinética na posição dos olhos e falta de elevação da ponta nasal (COHEN JR. *et al.*, 1971); distúrbios da base do crânio (COSTARAS & PRUZANSKY, 1982).

2.1.4. Displasia frontonasal, síndrome da fissura facial mediana, síndrome frontonasal, disostose frontonasal e malformação frontonasal

O termo displasia frontonasal tem sido amplamente usado para caracterizar um padrão de anomalias que consiste de defeitos de linha média craniofacial. Embora o Grupo Internacional de Trabalho tenha definido o termo displasia como uma organização anormal de células nos tecidos e seus resultados morfológicos, o seu uso tem sido mais amplo. Em dismorfologia, o termo displasia tem sido usado para designar vários tipos de alterações além da displasia frontonasal. Considerações sobre as diferentes terminologias usadas para a displasia frontonasal, como síndrome da fissura mediana da face, síndrome frontonasal,

disostose frontonasal e malformação frontonasal, foram feitas por GUION-ALMEIDA *et al.* (1996). O termo síndrome da fissura facial mediana, implica em fissura, e esta, pode ou não estar presente. Por outro lado, nem sempre a condição representa uma síndrome. O mesmo se aplica ao termo síndrome frontonasal. O termo disostose é usualmente definido como uma malformação primária do osso, portanto o termo disostose frontonasal enfatiza os aspectos ósseos sem considerar o sistema nervoso central. O termo malformação implica em defeito de campo de desenvolvimento ou sequência e, esta condição é, possivelmente, heterogênea. No presente trabalho optou-se pelo termo displasia frontonasal, já amplamente utilizado. Clinicamente, a displasia frontonasal foi definida por SEDANO & GORLIN (1988) como a combinação de dois ou mais das seguintes características: hipertelorismo; alargamento da base nasal; fissura facial mediana afetando o nariz ou, o nariz e o lábio superior e, por vezes, o palato; fissura alar unilateral ou bilateral; ponta nasal ausente; crânio anterior bífido; implantação em V dos cabelos na fronte. Para estes autores o espectro fenotípico da displasia frontonasal é resultante de uma interrupção no desenvolvimento normal do processo frontonasal, como uma forma de defeito de campo e, o aspecto facial é mais grave quanto mais precoce ocorrer a alteração. Do ponto de vista embriológico, o desenvolvimento inadequado do placódio nasal impede a formação da cápsula nasal e, os olhos não se dirigem para a linha média pois o processo nasal permanece em sua posição inicial. Este crescimento alterado origina desenvolvimento anormal do osso frontal levando à formação do crânio bífido. O desenvolvimento do nariz depende da formação da cápsula nasal. A ponta nasal é formada pela sua parte sagital e o dorso, pela parte horizontal. Se a cápsula nasal não se desenvolve, o dorso e a ponta nasal não se formam e, a área do cérebro anterior se estende caudalmente ocupando o espaço entre as bordas nasais. Portanto, um defeito intrínseco da cápsula nasal, pode, por si só, levar ao fenótipo facial de displasia frontonasal. Existe ainda várias outras causas como encefalocele frontal, lipoma frontal, craniosinostose, ossificação precoce das asas menores do esfenoide que podem resultar no fenótipo facial de displasia frontonasal, mostrando a heterogeneidade patogénica e etiológica desta condição, levando frequentemente à confusão diagnóstica. Por outro lado, o processo de delineamento sindrômico tem mostrado que várias situações com aparência facial de displasia frontonasal representam, na realidade, condições distintas. SEDANO & GORLIN (1988) comentaram que a displasia craniofrontonasal é decorrente da diferenciação prematura e rápida dos ossos

do neurocrânio levando à fusão precoce das suturas. O desenvolvimento do cérebro poderia ser secundariamente afetado e poderia resultar numa face semelhante à da displasia frontonasal clássica. No caso da displasia oculoauriculofrontonasal, a ação de um agente, em período embrionário precoce, implica no desenvolvimento anormal do 1º arco branquial com conseqüente prejuízo no desenvolvimento do processo frontonasal. Estes exemplos mostram que o processo que induz a formação da face observada na displasia frontonasal clássica e em condições com o fenótipo facial de displasia frontonasal, pode ser diferente. Assim sendo, a displasia frontonasal, propriamente dita, preenche os critérios básicos de defeitos de campo de desenvolvimento, ou seja: são malformações primárias de causas heterogêneas; são anomalias de diferenciação incompleta, a maioria de linha média; são determinados multifatorialmente, não herdados e apresentam risco de recorrência baixo e podem, ainda, fazer parte do espectro fenotípico de várias síndromes. Em conclusão, a displasia frontonasal pode ser vista como um defeito de campo de desenvolvimento, com aparência facial variável, que pode ocorrer por si só ou, como parte do quadro clínico de várias síndromes.

2.2. EMBRIOLOGIA

2.2.1. Desenvolvimento da face

O conhecimento da morfogênese normal das estruturas faciais e a identificação da origem das células envolvidas, sua evolução, migração, diferenciação e crescimento são essenciais para melhor compreensão das malformações originadas na área frontonasal. O mesênquima facial origina-se do mesoderma local e de um grupo de células da crista neural. Esta é, inicialmente, composta por células ectodérmicas encontradas ao nível da junção da placa neural e superfície ectodérmica e que, posteriormente, migram como elementos isolados ou em grupos para a região craniofacial, onde interagem com o meio ambiente local e desempenham importante papel no desenvolvimento facial. Células da crista que formam o mesênquima do processo frontonasal são derivadas das pregas neurais do cérebro anterior e, as que formam o mesênquima dos processos maxilares, das pregas do cérebro médio. Anormalidades na sequência de eventos do desenvolvimento (formação, proliferação, migração, diferenciação) das células da crista neural estão envolvidas na gênese das

malformações cerebrais e faciais. Inadequada quantidade de mesênquima, na formação do processo frontonasal, impede, em alguns casos, a migração normal dos processos nasomediais, originando uma série de malformações que podem variar desde um pequeno entalhe mediano no lábio superior até quadros mais graves com nariz bífido. Em outros casos, impede a migração do processo nasomedial e maxilar, levando à formação de fissuras de lábio (MAZZOLA, 1976).

De acordo com MOORE (1990) e LARSEN (1993), o desenvolvimento facial ocorre, principalmente, entre a 5ª e a 8ª semanas da embriogênese. As estruturas medianas originam-se do processo frontonasal e as laterais dos processos maxilares e mandibulares, primórdios faciais, que surgem no início da 4ª semana como elevações mesenquimais no ectoderma da extremidade cranial do embrião delimitando o estomódeo. Estes processos são demarcados, externamente, por sulcos que se fecharão posteriormente. O processo frontal, ou seja, a proliferação do mesênquima ventral do cérebro anterior, limita, cranialmente, o estomódeo. Ao final da 4ª semana, espessamentos ectodérmicos, chamados placódios nasais, surgem, bilateralmente, na região ântero-inferior da eminência frontal. O conjunto eminência frontal e placódios nasais formam o processo frontonasal. Proliferação mesenquimal, em forma de ferradura, ocorre ao redor dos placódios, transformando-os em fossetas nasais. Estas elevações mesenquimais formam os processos nasais laterais e medianos e, à medida em que o embrião se desenvolve, migram em direção à linha média. Durante a 6ª e 7ª semanas, ocorre a fusão dos processos nasais medianos entre si ao nível da linha média e, com este evento, há a formação do segmento intermaxilar que dará origem à porção média do lábio superior (o filtro), porção pré-maxilar e o palato primário. O processo nasal mediano, é ainda, responsável pelo septo nasal carnososo. A eminência frontal forma a testa, dorso e ponta nasal, o septo nasal cartilagenoso e os ossos frontal, nasal, vômer, pré maxilar e palato anterior. As asas nasais laterais são derivadas dos processos nasais laterais. Os placódios olfatórios encarcerados pela proliferação mesenquimal vão se invaginar em direção ao cérebro suprajacente. O fundo desta invaginação vai constituir o epitélio olfatório e as paredes laterais, o ectoderma das cavidades nasais. A coana primária, ou seja, comunicação nasofaríngea, forma-se com a ruptura da parede posterior desta invaginação. As células do epitélio olfatório (neurosensoriais) vão estabelecer conexão com o telencéfalo e induzi-lo na formação do bulbo olfatório. O mesênquima entre o epitélio sensorial e o

bulbo originará a lâmina crivosa do etnóide. Concomitantemente, os processos do 1º arco branquial vão definindo as estruturas faciais laterais. No início da 4ª semana, o 1º arco desenvolve duas proeminências: a maxilar e a mandibular que, respectivamente, delimitam o estomódeo, lateral e caudalmente. A fusão, no plano medial, entre os processos mandibulares formando a mandíbula ocorre na 4ª semana e vai dar origem ao lábio inferior, queixo e regiões inferiores da bochecha. Os processos maxilares, à medida em que crescem, aproximam-se um do outro e dos processos nasais medianos. Separando os processos nasais laterais dos maxilares, há uma fenda, o sulco naso-lacrimal. É ao longo deste que, durante a 5ª semana, ocorre a fusão entre os processos nasais laterais e maxilares. Um espessamento ectodérmico forma-se no assoalho deste sulco, separa-se da superfície e aloja-se no mesênquima. Este cordão posteriormente se canaliza, formando o ducto lacrimal e, sua extremidade craniana se expande, formando o saco lacrimal. Os processos maxilares fundem-se, lateralmente, com os processos mandibulares e, durante a 6ª e 7ª semanas, ocorre a união dos processos nasais entre si e com os processos maxilares. As extremidades medianas destes unem-se aos derivados do segmento intermaxilar. Derivam-se dos processos maxilares: porções laterais do lábio superior, a maior parte da maxila e o palato secundário. No início do desenvolvimento das cavidades nasais, os sacos nasais, formados em virtude da invaginação mesenquimal dos placódios nasais, são separados da cavidade oral pela membrana oronasal, situada posteriormente ao palato primário. Esta, logo se rompe, estabelecendo a comunicação entre as duas cavidades. Estas só serão novamente isoladas após fusão dos processos palatinos entre si e com o septo nasal e então as coanas definitivas localizar-se-ão na junção da cavidade nasal com a faringe. A palatogênese inicia-se no fim da 5ª semana com o desenvolvimento do palato primário, estrutura mesenquimal originada da porção mais interna do segmento intermaxilar. O palato primário no adulto corresponde à pequena porção anterior ao forame incisivo. O palato secundário, primórdio do palato duro e mole, origina-se dos processos maxilares do 1º arco branquial. Três estruturas surgem na cavidade oral: uma mediana, vertical originada do processo frontonasal - o septo nasal - e duas laterais, horizontais originadas dos processos maxilares - os processos palatinos. Estas três lâminas, na 9ª semana, convergem e se unem ao nível da linha média, separando as fossas nasais entre si. A fusão do palato mole, na região da úvula, só se completa por volta da 20ª semana.

Os olhos e os ouvidos iniciam seu desenvolvimento na 4ª semana. Os primeiros indícios dos olhos são os sulcos ópticos, evaginações laterais do tubo neural que aparecem na base do futuro prosencéfalo. A sua formação é induzida pela placa pré-cordal. Com o desenvolvimento, este sulco transforma-se em vesícula óptica, a qual é unida ao diencéfalo por um pedúnculo. No fim da 5ª semana, os olhos já estão ligeiramente à frente na face. As pálpebras são pregas cutâneas ectodérmicas com morfogênese completamente independente do olho. O ouvido, conforme a porção que se considera, tem origens embriológicas diferentes. O ouvido interno, o primeiro a aparecer, origina-se de um espessamento ectodérmico, o placódio ótico, em cada lado do rombencéfalo. Estes placódios invaginam-se no mesênquima, formando a vesícula ótica que sofrerá sucessivas transformações, resultando no ouvido interno. O ouvido médio origina-se da evaginação dorsal da 1ª bolsa faríngea, portanto de origem ectodérmica, formando a trompa de Eustáquio e, distalmente, a cavidade timpânica. Os ossículos do ouvido médio formam-se às custas das extremidades dorsais dos 1º e 2º arcos branquiais. O 1º sulco branquial (ectoderme) dará origem ao meato acústico externo. Separando o meato externo do ouvido médio está a membrana timpânica que se origina da 1ª membrana branquial mais proliferação mesenquimal entre seus dois folhetos. O pavilhão se desenvolve às custas de seis tumefações mesenquimais, das regiões dorsais dos 1º e 2º arcos branquiais, ao redor do 1º sulco branquial. Com o desenvolvimento da mandíbula, as orelhas se deslocam superior e lateralmente.

2.2.2. Desenvolvimento do crânio

De acordo com MOORE (1990), o sistema nervoso – medula, encéfalo e nervos periféricos – é derivado do ectoderma. Ao redor do 12º dia, a notocorda e o mesoderma para-axial induzem a formação de tecido neuroectodérmico, a partir da diferenciação e espessamento do ectoderma suprajacente, resultando na formação da placa neural, primórdio do sistema nervoso. O processo de formação desta placa e das pregas neurais e o fechamento do tubo neural é conhecido como neurulação. No 18º dia, a placa invagina-se ao longo do seu eixo ventral formando a goteira neural e as pregas neurais laterais. À medida em que o embrião se desenvolve, as bordas das pregas neurais se unem formando um tubo e este se desconecta do ectoderma superficial de modo a permitir a proliferação mesenquimal entre

ele e a superfície. Os três estágios de formação do tubo neural ocorrem num mesmo momento embriológico e em locais distintos. O fechamento do tubo inicia-se no 20º dia, na parte média do embrião (futura região cervical), progredindo em direção às extremidades. Durante certo período persistem em ambas as extremidades do tubo neural, dois orifícios: o neuroporo anterior (fecha-se ao redor do 26º dia) e o neuroporo posterior (fecha-se ao redor do 28º dia). Até o final da 4ª semana, antes do fechamento completo do tubo neural, grupos celulares localizados na junção ectoderma superficial-pregas neurais laterais se desprendem formando as cristas neurais. Com o fechamento do tubo neural elas se separam tanto do tubo neural quanto do ectoderma superficial, localizando-se entre elas, a princípio como lâmina dorsal do tubo neural, estendendo-se da extremidade caudal à mesencefálica. Este bloco rapidamente se fragmenta formando os esboços ganglionares de tal forma que para cada um corresponda um esboço muscular – somitos. São formados 38 pares dispostos ao lado do tubo neural e responsáveis pela formação da maior parte do esqueleto axial, musculatura associada e derme. Derivam das cristas neurais: ectomesênquima da derme cefálica e das meninges; células do gânglio raquídeo, dos gânglios simpáticos e do sistema paravertebral; medula supra renal; células de Schwann e células pigmentares. A medula espinhal desenvolve-se entre a 9ª e 10ª semanas a partir do espessamento das paredes laterais do tubo neural permanecendo um pequeno canal central. A parte anterior do tubo neural, por indução da porção anterior da notocorda, mesênquima e da placa pré-cordal, vai originar o encéfalo. Antes do fechamento do neuroporo anterior, o tubo neural se dilata para formar 3 vesículas: cérebro anterior ou prosencéfalo, cérebro médio ou mesencéfalo e cérebro posterior ou rombencéfalo. Na 5ª semana o prosencéfalo divide-se em telencéfalo e diencéfalo e o rombencéfalo, em metencéfalo e mielencéfalo. Inicialmente, ainda com o neuroporo anterior aberto, há rápido crescimento encefálico e flexão ventral em relação à prega cefálica, formando a flexura cervical (entre cérebro posterior e medula espinhal). Com o crescimento desigual do cérebro posterior formar-se-á, em direção oposta, a flexura pontina. Estas flexuras são responsáveis pelas modificações estruturais entre o encéfalo e medula, inicialmente iguais. De forma geral as vesículas tem o teto derivado da porção dorsal do tubo neural e o assoalho derivado da porção ventral. O teto, o assoalho e os rebordos laterais (lâminas alares e basais) limitam os futuros ventrículos. O rombencéfalo é dividido pela flexura pontina em parte caudal (mielencéfalo), que formará a medula oblonga,

e em parte cefálica (metencéfalo), que dará origem à ponte e ao cerebelo. A vesícula mesencefálica é a única que não se divide. O teto corresponde às lâminas alares e o assoalho às lâminas basais. Com o crescimento das paredes, a cavidade mesencefálica se estreita constituindo-se no aqueduto de Sylvius que une o 3º e o 4º ventrículos. Acima do tronco cerebral, os derivados da vesícula prosencefálica – diencefalo e telencéfalo, vão formar o cérebro. O grande desenvolvimento aqui se faz às custas das lâminas alares. As cavidades do telencéfalo e diencefalo contribuem para a formação do 3º ventrículo. Nas paredes laterais deste, desenvolvem-se 3 saliências que vão originar o epitélamo, o tálamo (que cresce para dentro do 3º ventrículo e se une na linha média) e o hipotálamo. O teto diencefálico forma o plexo coróide e a epífise. O neuroectoderma do diencefalo, em sua porção inferior, vai contribuir para a formação da hipófise (neuro-hipófise). O telencéfalo é a vesícula mais cranial e a que apresenta maior desenvolvimento. As placas alares vão dar origem às vesículas telencefálicas laterais que por sua vez formarão os hemisférios cerebrais. No início, as cavidades cerebrais (ventrículos laterais) estão em comunicação com a cavidade do 3º ventrículo através dos forames interventriculares de Monro. Na 6ª semana aparecem saliências no assoalho de cada hemisfério – o corpo estriado – que, com a diferenciação do córtex, é atravessado por fibras (cápsula interna) e divide-se em núcleos caudado e lenticular. O córtex cerebral origina-se das paredes dorsais e laterais de cada hemisfério (o pallium). O paleopallium, porção do pallium próxima ao corpo estriado, está relacionado com a formação do mesencéfalo. O restante do córtex deriva-se do neopallium. À medida em que o córtex se desenvolve, grupos de fibras ou comissuras ligam áreas correspondentes dos hemisférios. A comissura anterior, que se forma durante a 7ª semana, interconecta os bulbos olfatórios e centros olfatórios dos dois hemisférios. Durante a 9ª semana forma-se a comissura hipocampal entre o hipocampo direito e o esquerdo. Logo a seguir, o corpo caloso começa a se formar ligando áreas neocorticais.

O crânio desenvolve-se a partir do mesênquima que rodeia o encéfalo em desenvolvimento e do mesênquima dos arcos branquiais e é dividido em duas regiões: neurocrânio, a caixa óssea que envolve e protege o cérebro, e o viscerocrânio, representado pelos ossos da face. Os ossos do neurocrânio tem origem membranosa ou endocondral. Aos 45 dias, o mesênquima da região subjacente ao cérebro posterior estende-se cefalicamente e a conversão deste em cartilagens constitui o início do condrocrânio ou base cranial. A fusão

das diversas cartilagens formará a base cartilaginosa ao redor da 12ª semana e, posteriormente, sofrerá ossificação endocondral. O estabelecimento precoce dos vasos sanguíneos, nervos cranianos e medula espinhal entre o cérebro em desenvolvimento e estruturas extra-cranianas levará à formação de vários forames na base craniana cartilaginosa e no subsequente assoalho ósseo cranial. A cartilagem paracordal, formada na extremidade craniana da notocorda, e as cartilagens que se derivam das regiões dos esclerótomos dos somitos occipitais se fundem e vão formar a base do osso occipital. As cartilagens hipofisárias formam o corpo do esfenóide e a asa orbitária, suas asas menores. A cartilagem pré-cordal forma o etmóide e as cápsulas nasais. As cápsulas óticas formam as porções petrosa e mastóide do temporal. Quase simultaneamente com a formação do condrocrânio inicia-se a diferenciação do neurocrânio membranoso. O mesênquima que origina a abóboda craniana forma, inicialmente, uma membrana capsular ao redor do cérebro em desenvolvimento. Posteriormente, divide-se em uma camada interna – a endomeninge, e uma externa – a ectomeninge. É nesta que se desenvolvem os vários centros de ossificação que vão dar origem aos ossos frontal, parietais, porção escamosa do occipital e porção escamosa do temporal. Com o crescimento dos centros de ossificação ocorre diminuição do mesênquima interposto entre os diversos ossos, restando apenas uma estreita faixa de tecido conectivo, as chamadas suturas. O encontro de várias suturas vai determinar uma área fibrosa maior – as fontanelas. O viscerocrânio cartilaginoso origina-se da cartilagem dos dois primeiros arcos branquiais. A extremidade dorsal da cartilagem de Meckel forma o martelo e a bigorna e, a extremidade dorsal da cartilagem de Reickert origina o estribo e a apófise estilóide do osso temporal. O viscerocrânio membranoso origina-se das proeminências do 1º arco branquial: a maxilar e a mandibular. Com a ossificação intramembranosa da proeminência maxilar forma-se os ossos maxilares, zigomáticos e porção escamosa do temporal. A mandíbula, originada da proeminência mandibular do 1º arco, é formada por ossificação intramembranosa do tecido mesenquimal que envolve a cartilagem de Meckel. Somente ao nível dos côndilos mandibulares e centro do mento ocorre ossificação endocondral. Os ossos palatinos origina-se de projeções mesodérmicas das faces internas dos processos maxilares (palato secundário) e do segmento intermaxilar (palato primário). O processo frontonasal dará origem aos ossos nasais, pré-maxilar e vômer.

Simultaneamente ao desenvolvimento da face e do crânio, diversos outros órgãos estão sendo formados. Os principais eventos que ocorrem entre a 4ª e a 8ª semanas de gestação estão relacionados no Quadro 1.

Quadro 1: Eventos que ocorrem entre a 4ª e a 8ª semanas do período embrionário

SISTEMAS	SEMANAS DE GESTAÇÃO				
	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÉTIMA	OITAVA
Respiratório	Divertículo respiratório		Primórdios do segmento bronco-pulmonar		
Branquial	1º e 2º arcos branquiais; 3º e 4º arcos faríngeos		Saliências auriculares		Pavilhão auricular completo
Circulatório	Miocárdio, <i>septum primum</i> , septo muscular ventricular	Válvula semi-lunar, vasos linfáticos e coronarianos; dutos endolinfáticos, válvulas átrio-ventriculares e cavidade pericárdica definitiva	Completo o <i>septum intermedium</i> , forma-se o sistema venoso sub-cardinal, fecha-se o canal pericárdio peritonal, fusão do <i>septum primum</i> e <i>septum intermedium</i>	Fechamento do canal pericárdio peritonal; fusão <i>septum primum</i> e <i>septum intermedium</i>	Veia cava superior definitiva e ramos maiores do arco aórtico
Ocular	Sulco óptico, vesícula óptica e placóide óptico	Invaginação da vesícula óptica para o cálice óptico	Pigmentos na retina	Início das pálpebras	Completam-se as pálpebras
Gastro-Intestinal	Placa hepática, ruptura da membrana buco-faríngea, formação do divertículo cístico, broto dorsal pancreático e baço	Pequena e grande curvatura do estômago, alça intestinal primária	Oclusão do lúmen do tubo gástrico		Rotação primária da alça intestinal; recanalização do tubo gástrico
Nervoso	Fechamento do neuroporo caudal, formação dos núcleos motores dos nervos cranianos	Nervos espinhais, vesícula secundária do cérebro, núcleos motores da coluna vertebral, gânglios sensoriais e para-simpáticos, conexão dos neurônios olfatórios com o telencéfalo	Início do cerebelo	Expansão do tálamo e do diencéfalo	
Apendicular	Broto dos membros superiores e, posteriormente, dos inferiores	Placa das mãos	Placa dos pés; raios dos dedos	Raios de cotovelos e háluces	Flexão dos ombros; mãos e pés em direção à linha média
Gênito Urinário	Septo uro-retal, brotos uretéricos	Início do desenvolvimento dos metanefros	Início dos cálices renais maiores, ascensão renal, estrias genitais	Cálices renais menores, ruptura da membrana urogenital	Regressão dos dutos paramesonéfricos, Formação dos dutos deferentes
Esquelético	Flexão da parte cranial do embrião			Início da ossificação; alongamento e retificação do tronco	
Tegumentar		Melanócitos na epiderme; formação da lâmina dentária	Mamilos e folículos pilosos		Coroa dos dentes primitivos

LARSEN (1993), modificado por LOPES (1995)

2.3. DELINEAMENTO SINDRÔMICO

Das malformações existentes, as fissuras lábio-palatais são as de maior incidência entre os defeitos de linha média facial. Ao lado destas formas comuns, outros tipos mais raros e complexos de fissuras faciais são encontrados (KAWAMOTO, 1976, DAVID *et al*, 1989). Ao lado das fissuras chamadas isoladas, por não estarem associadas a outras anomalias, existem algumas centenas de síndromes que cursam com defeitos de fechamento de linha média facial. Estas síndromes se distribuem dentro de um universo clínico e etiológico variável, podendo representar quadros isolados ou com padrão de recorrência. Esta heterogeneidade dá uma idéia geral da complexidade do estudo sindromológico destas condições. De acordo com COHEN JR. (1997) o processo de delineamento sindrômico pode ser assim esquematizado:

1. Síndromes de etiologia desconhecida
 - 1.1. Síndromes de padrão único (provisório)
 - 1.2. Síndromes de padrão de recorrência
2. Síndromes de etiologia conhecida
 - 2.1. Síndromes de genealogia
 - 2.2. Síndromes cromossômicas
 - 2.3. Síndromes de defeitos bioquímicos
 - 2.4. Síndromes de causa ambiental determinada

Como síndromes de etiologia desconhecida, entende-se todas aquelas em que simplesmente não se conhece a causa. Por síndromes de padrão único (provisório) entende-se aqueles casos de pacientes tipicamente sindrômicos, nos quais o clínico, após esgotar todos os meios possíveis de diagnóstico, não reconhece uma síndrome clássica. Por síndromes de padrão de recorrência entende-se aquelas em que dois ou mais indivíduos, não

aparentados, apresentam o mesmo conjunto de anomalias sugerindo (mas não provando) que a patogênese é a mesma, embora neste momento do delineamento a etiologia ainda seja desconhecida. Síndromes de etiologia conhecida podem ser definidas como aquelas onde ocorrem diversas anomalias etiologicamente relacionadas e baseadas em:

- ocorrência (ou recorrência) na mesma família, ou o mesmo modelo de herança em diferentes famílias (síndromes de genealogia);
- presença de uma anomalia cromossômica (síndromes cromossômicas);
- um defeito específico em uma enzima ou proteína estrutural (síndrome de defeito bioquímico);
- um fator ambiental reconhecido (síndromes de causa ambiental).

As síndromes de genealogia se referem ao conhecimento da causa com base nos dados da genealogia, permanecendo desconhecido o defeito básico, embora sabidamente trate-se de uma síndrome monogênica. Grande parte das síndromes conhecidas pertencem a esta categoria. As síndromes cromossômicas são aquelas citogeneticamente bem definidas e compreendem um universo especial dentro da sindromologia. As síndromes de defeitos bioquímicos representam a maioria dos erros inatos do metabolismo, onde defeitos enzimáticos específicos ou de proteínas estruturais são conhecidos. As síndromes de causa ambiental determinada são definidas em termos da ação de um fator ambiental, ou teratogênico, atuando sobre o feto e resultando num padrão de anomalias definidas.

Assim que uma síndrome de etiologia desconhecida é delineada, seu espectro fenotípico, sua história natural e seu padrão de herança, ou risco de recorrência, tornam-se conhecidos. Se o espectro fenotípico é conhecido, o clínico pode buscar defeitos que pode não estar aparentes mas que poderá acarretar problemas no futuro, ou então, estar atento ao aparecimento de alterações de início mais tardio. Se o risco de recorrência é conhecido, o aconselhamento genético aos familiares será mais adequado, o que é particularmente importante nas situações onde o risco é alto e o quadro grave.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

3. DISPLASIA FRONTONASAL

3.1. HISTÓRICO

As anomalias da linha média facial, envolvendo a diferenciação do processo frontonasal, geralmente são representadas por dois ou mais dos seguintes sinais: hipertelorismo ocular, base nasal alargada, fissura facial mediana afetando nariz e/ou lábio superior, fissura da asa nasal uni ou bilateral, ausência da ponta nasal, crânio bífido oculto e implantação em V do cabelo na fronte (SEDANO *et al.*, 1970). Os achados acima são encontrados em várias combinações, clinicamente expressadas por formas que variam de limítrofes, como hipertelorismo e base nasal larga, até quadros complexos com total separação das narinas e presença de anomalias cerebrais. Estudo pioneiro, envolvendo pacientes portadores de hipertelorismo e defeitos faciais medianos, foi realizado por DeMYER em 1967. O autor, através do estudo de 25 pacientes portadores de hipertelorismo associado a dois ou mais dos seguintes sinais: implantação em V do cabelo na fronte, crânio bífido oculto, telecanto primário, fissura mediana do nariz, fenda mediana do lábio superior e pré-maxila e fissura do palato, estabeleceu os primeiros parâmetros para o diagnóstico da condição hoje conhecida por displasia frontonasal e, na época, denominada de síndrome da fissura facial mediana. Este autor observou, ainda, que o hipertelorismo ocular podia ocorrer associado aos outros seis defeitos faciais medianos, acima citados, em diferentes combinações e em vários graus de comprometimento. Isto lhe permitiu subdividir a síndrome em 4 tipos faciais como se seguem:

Fácies I: todos os defeitos em grau extremo

Fácies IA: grande afastamento das metades faciais, fissura oronasal ampla com ausência do segmento intermaxilar, grande separação das lâminas palatinas, nariz completamente bífido

Fácies IB: afastamento menos acentuado das metades faciais

Fácies II: hipertelorismo, crânio bífido oculto, fissura nasal mediana

Fácies IIA: nariz completamente bífido

Fácies IIB: semelhante à anterior, porém em grau menor

Fácies IIC: hipertelorismo leve, crânio bífido clinicamente representado por depressão em ferradura na fronte; tufos de cabelo estendendo-se, lateralmente, ao longo desta depressão; ponta nasal pequena; entalhe uni ou bilateral da asa nasal

Fácies III: hipertelorismo, fissura labial e nasal mediana. Pode haver envolvimento da pré maxila mas, do palato, não é comum

Fácies IV: hipertelorismo e fissura nasal mediana. Ambos em grau leve.

DeMYER (1967) observou que embora alguns dos sinais acima tenham sido observados nos familiares, o quadro completo era raro. Comentou ainda que anomalias extra-cranianas associadas são raras e que atraso mental grave, apesar da gravidade dos defeitos faciais, foi observado em apenas 2 dos 25 pacientes. Outra grande revisão sobre o assunto foi feita por SEDANO *et al.* (1970), onde documentaram mais de 70 casos com envolvimento frontonasal e, com base no desenvolvimento embriológico, propuseram 4 tipos faciais básicos:

Fácies A: hipertelorismo ocular, base nasal larga, sulco nasal mediano com ausência da ponta nasal. Ausência de fissuras medianas

Fácies B: hipertelorismo ocular, base nasal larga, sulco nasal mediano profundo ou fissura verdadeira afetando somente o nariz ou, então, o nariz e o lábio superior. O palato pode, ou não, estar fendido

Fácies C: hipertelorismo ocular, base nasal larga, fissura uni ou bilateral da asa nasal

Fácies D: combinação da fácies B e C. O crânio anterior bífido pode estar presente nos 4 tipos faciais.

Os autores observaram história familiar positiva para hipertelorismo em 3 casos e gemelaridade, em 4. Destes, 3 eram discordantes para o quadro e, fissura nasal, no outro gêmeo, estava presente em 1 dos casos. Os autores concluíram que a displasia frontonasal não tem base genética e seria decorrente de interferência no desenvolvimento embrionário

normal e, que as manifestações estariam confinadas à face e as anomalias associadas, por serem variadas e esporádicas, seriam achados fortuitos e não relacionados patogeneticamente. A possibilidade de uma conexão etiopatogênica entre displasia frontonasal e outras anomalias foi inicialmente discutida por BAKKEN & AABYHOLM, em 1976, ao relatarem a ocorrência de fissura de lábio, fissura de palato, alterações dentárias e extrofia vesical em vários familiares de um paciente com espectro fenotípico de displasia frontonasal. Fenótipo facial de displasia frontonasal e associação de outras anomalias faciais ou de linha média do sistema nervoso central, assim como anomalias extra-cranianas, têm sido descrito (KINSEY & STREETEN, 1977, FRAGOSO *et al.*, 1982, FONTAINE *et al.*, 1983, DI PIETRO *et al.*, 1984, JAOUEN *et al.*, 1984, PASCUAL-CASTROVIEJO *et al.*, 1985, PAI *et al.*, 1987, MEINECKE & BLUNK, 1989, TEMPLE *et al.*, 1990, ROARTY *et al.*, 1994, GUION-ALMEIDA *et al.*, 1996, ROBIN *et al.*, 1996). Das anomalias faciais associadas ao espectro fenotípico da displasia frontonasal, alterações oculares são as mais citadas. De acordo com KINSEY & STREETEN (1977) esta associação seria decorrente de um defeito precoce na organogênese (7ª semana), quando as estruturas envolvidas (faciais medianas, segmento anterior do olho e pálpebras) estão se formando, acometendo os dois campos de desenvolvimento. ROARTY *et al.* (1994), estudando as manifestações oculares na displasia frontonasal, incluiu em sua amostra portadores das formas leve a grave da condição e pacientes, que além do fenótipo facial de displasia frontonasal, apresentavam outras anomalias como: craniosinostose, encefalocele, agenesia de corpo caloso, fissura de lábio e palato, polidactilia ou sindactilia, cardiopatia ou anomalia renal. Estes dados sugerem que os pacientes poderiam ser portadores de diferentes condições clínicas e, os achados oftalmológicos diversos, em grupos distintos de pacientes, reforçam esta possibilidade: estrabismo nos portadores de displasia frontonasal e craniosinostose; defeito estrutural de globo ocular nos portadores de displasia frontonasal e encefalocele; vias ópticas normais nos portadores de quadro leve de displasia frontonasal. Vários relatos mostram outras anomalias, além da ocular, associada ao quadro facial de displasia frontonasal e, da mesma forma, podem representar quadros distintos. FRANÇOIS *et al.* (1972) descreveram um menino que apresentava, associado à displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso, coloboma de íris e retina, hipoplasia genital e atraso mental. FONTAINE *et al.* (1983), estudando 4 casos esporádicos, com fenótipo facial de displasia

frontonasal, encontrou em um deles: anomalias oculares, agenesia de corpo caloso e atraso mental (paciente 3). Avaliação sistemática do sistema nervoso central têm mostrado que alterações estruturais, em portadores de defeitos de linha média facial, são mais freqüente do que inicialmente se supunha. Em 1985, PASCUAL-CASTROVIEJO *et al.* reavaliando 7 pacientes, com quadro de displasia frontonasal, encontrou lipoma de corpo caloso nos 7 casos e hipoplasia de corpo caloso, em 3 casos. Inteligência normal foi referida em todos os pacientes. O autor comentou que uma das particularidades do lipoma de corpo caloso, quando associado ao espectro fenotípico da displasia frontonasal, é a sua localização na metade anterior do corpo caloso. PAI *et al.* (1987) descrevendo um paciente com anomalias de linha média facial, pólipos cutâneos localizados no dorso nasal, lipoma ao nível da 3^a /4^a vértebra lombar e lipoma de corpo caloso, referem que anomalias estruturais do corpo caloso e encefalocele estão freqüentemente associadas a lipoma intracraniano. NAIDICH *et al.* (1988) avaliando o sistema nervoso central de 11 pacientes que apresentavam fenótipo facial de displasia frontonasal, encontrou calcificação em foice cerebral em 6 casos e lipoma inter-hemisférico em 5. Anomalia estrutural de corpo caloso estava presente em 7 dos 23 pacientes avaliados por ROARTY *et al.* (1994). GUION-ALMEIDA *et al.* (1996), em um estudo de 21 casos, encontrou agenesia de corpo caloso em 12 (9 deles tinham atraso mental); lipoma de corpo caloso em 4; encefalocele basal em 10 e calcificação de linha média intracraniana em 3. Encefalocele basal e agenesia de corpo caloso em pacientes com defeitos de linha média facial e anomalias oculares foram descritos por vários autores (LEITCH & WINTER, 1996, LEES *et al.*, 1998). Uma grande variedade de anomalias extra-cranianas, associadas ao espectro facial da displasia frontonasal, têm sido relatadas e incluem, entre outras, cardiopatias, anomalias gênito-urinárias, ânus imperfurado, extrofia cloacal, anomalias de extremidades variadas (GUION-ALMEIDA *et al.*, 1996). Tetralogia de Fallot foi observada em 3 pacientes portadores de fenótipo facial leve de displasia frontonasal, descritos por De MOOR *et al.* (1987); estenose aórtica estava presente no paciente de MEINECKE & BLUNCK (1989) e ectopia cordis nos pacientes de MEDINA-ESCOBEDO *et al.* (1991) e CARMÍ & BOUGHMAN (1992). Os pacientes descritos por estes autores apresentavam, além da displasia frontonasal, outros defeitos de linha média como defeito da parede abdominal, da parte distal do esterno, da porção anterior do diafragma, do pericárdio diafragmático e

anomalias cardíacas. Múltiplos defeitos de linha média envolvendo o sistema cardio-respiratório e/ou gênito-urinário foram também descritos em outros relatos (CARPENTER & HUNTER, 1982, MEINECKE & PEPER, 1991 e ROBIN *et al.*, 1996). Estes pacientes apresentavam ainda fenótipo facial de displasia frontonasal e acometimento esquelético.

Embora a maioria dos casos, que cursam com displasia frontonasal, seja esporádica, alguns exibem recorrência familiar. Isto sugeriu a existência de subgrupos distintos dentro do espectro fenotípico desta condição e, várias síndromes já foram identificadas. Este processo de delineamento sindrômico das síndromes relacionadas à displasia frontonasal começou em 1979, com COHEN JR., que observou a ocorrência de craniosinostose coronal associada ao comprometimento frontonasal em uma família onde 3 eram afetados. O autor denominou esta nova condição de displasia craniofrontonasal (MIM 304110). Desde então, várias outras síndromes, de padrão de recorrência, tem sido delineadas ou estão em fase de delineamento: síndrome oculoauriculofrontonasal (MIM 601452), displasia frontofacionasal (MIM 229400), disostose acrofrontofacionasal (MIM 201180), disostose acrofrontofacionasal grave (MIM 201181), síndrome do hipertelorismo Teebi (MIM 145420) e displasia frontonasal acromélica (MIM 603671). Outras situações, como a descrita por CARPENTER & HUNTER em 1982 (displasia frontonasal, múltiplas anomalias de órgãos internos, micromelia, polisindactilia); por HENNEKAN *et al.* em 1986 (displasia frontonasal, cardiopatia e hamartoma hipotalâmico); por MEINECKE & PEPER em 1991 (displasia frontonasal, múltiplas anomalias de órgãos internos, focomelia, aplasia radial) e por LOPES *et al.* em 1997 (malformação crânio-óculo-fronto-nasal) são consideradas, até o momento, de padrão único. Por outro lado, diversas síndromes clássicas da literatura têm parte de seus sinais clínicos sobrepostos ao espectro da displasia frontonasal, acarretando, por vezes, interpretações diagnósticas errôneas. É o caso da síndrome de Robinow (MIM 180700; 268310) e síndrome G/BBB (MIM 145410; 300000).

3.2. CONSIDERAÇÕES ETIOLÓGICAS

Os trabalhos pioneiros sobre a displasia frontonasal (DeMYER, 1967, SEDANO *et al.*, 1970) não mostraram evidência genética para esta condição, embora hipertelorismo tenha sido observado em alguns familiares. No entanto, COHEN JR. *et al.* (1971), em estudo sucinto sobre o assunto, concluíram que as evidências disponíveis sugeriam herança autossômica dominante para os casos com história familiar positiva e mutação nova ou fenocópia para os demais. FOX *et al.* (1976) propuseram, para a displasia frontonasal, herança autossômica recessiva ao relatarem duas irmãs portadoras de fissura de asa nasal e telecanto. Porém, hipertelorismo ocular verdadeiro ou outras anomalias de linha média facial não foram citadas nestas pacientes sugerindo, na realidade, tratar-se de outra condição craniofacial. MORENO-FUENMAYOR (1980) estudando 6 gerações de uma família com vários casamentos consanguíneos, observou a ocorrência de displasia frontonasal em 3 membros, hipertelorismo ocular e base nasal larga na mãe de um dos afetados, hipertelorismo ocular em 15 dos familiares e nariz bífido em 2. O autor concluiu que as diferentes malformações observadas na família tinham etiologia genética comum e que a aparente correlação entre gravidade da displasia e coeficiente de consanguinidade apoia um mecanismo genético, talvez, poligênico, para a condição. REICH *et al.* (1981), em uma análise de 47 pacientes portadores de displasia frontonasal e 53 parentes em primeiro grau, concluíram que a patogênese da displasia frontonasal é heterogênea e que existe uma contribuição significativa de fatores hereditários, porém nenhum mecanismo de herança foi definido. FRYBURG *et al.* (1993), descreveram uma família na qual a mãe, 2 filhos e um irmão da mãe apresentavam displasia frontonasal. A mãe tinha uma forma leve do quadro e os demais eram gravemente afetados. A ocorrência em duas gerações sucessivas sugeriu transmissão autossômica dominante ou ligada ao cromossomo X. Recentemente, NEVIN *et al.* (1999) descreveu mãe e filha portadoras de quadro facial dentro do espectro frontonasal. A filha tinha hipertelorismo, crânio anterior bífido, lipoma frontal, lipoma de corpo caloso e hipoplasia de corpo caloso; a mãe apresentava hipertelorismo leve, implantação do cabelo em V frontal, falha óssea na placa cribiforme. Herança dominante autossômica ou ligada ao cromossomo X são possíveis para o caso. Vários relatos familiares sobre displasia frontonasal representam, na verdade, síndromes distintas (WARKANY *et al.*, 1973, SHANSKE *et al.*, 1983).

Anomalias estruturais ou numéricas determinantes de síndromes cromossômicas, dentro do espectro da displasia frontonasal, são raras. CHEN *et al.* (1987) descreveram uma criança com displasia frontonasal associada a agenesia de corpo caloso e outras anomalias cerebrais, hipoplasia do nervo óptico, coloboma de íris, tetralogia de Fallot, hipoplasia pulmonar, anomalia renal, anomalia do cólon, ânus imperfurado e pterígeo. Esta criança tinha uma duplicação parcial 2q e uma deleção 7q. O cariótipo era 46,XX,-7,+der(7),t(2;7)(q31;q36). A mãe e avó materna, desta paciente, eram portadoras de translocação balanceada t(2;7)(q31;q36). De acordo com CHEN (1994) estes achados citogenéticos auxiliaram no mapeamento da região crítica para a forma leve de holoprosencefalia no cromossomo 7q36. FRYNS *et al.* (1993) relataram uma mulher com displasia frontonasal e translocação aparentemente balanceada dos cromossomos 15 e 22. O cariótipo era 46,XX,t(15,22)(q22;q13). A mãe, fenotipicamente normal, era portadora desta translocação. Pela descrição dos sinais clínicos, o diagnóstico mais provável para a paciente é o de displasia craniofrontonasal. O gene para esta condição foi mapeado no cromossomo Xp22 e, neste caso, o achado citogenético da paciente poderia sugerir heterogeneidade genética para esta síndrome. Uma aparente translocação *de novo* balanceada, envolvendo os cromossomos 3, 7 e 11, e quatro pontos de quebra foram detectados no paciente descrito por STEVENS & QUMSIYEH (1995). Clinicamente, além da displasia frontonasal, apresentava defeito de septo atrial, micropênis, testículos hipoplásicos e criptorquídicos, pé torto, escoliose, fusão C2-4, agenesia de corpo caloso e atraso mental. O cariótipo era 46,XY,t(7;3)(3;11)(7pter-7q21.3::3q27-3qter;3pter-3q23::11q21-11qter;11pter-1q21::3q23-3q27::7q21.3-7qter). Os pais eram citogeneticamente normais. STRATTON & PAYNE (1997) relataram sobre uma menina com ponta nasal bífida e tetralogia de Fallot associada à uma deleção submicroscópica do 22q11. Embora os autores tenham considerado como portadora de displasia frontonasal, a paciente não apresentava outros sinais além dos descritos acima. Sulco nasal e tetralogia de Fallot, sem outras anomalias aparentes, foi descrito na síndrome da deleção do 22q11.2 (GRIPP *et al.*,1997).

3.3. CONSIDERAÇÕES NOSOLÓGICAS

Com o delineamento de novas síndromes dentro do espectro da displasia frontonasal, a análise de relatos de literatura mostra que, muito provavelmente, quadros clínicos, inicialmente diagnosticados como determinada condição, representem, de fato, outra condição e que várias situações, a princípio consideradas como displasia frontonasal, representem uma síndrome distinta, onde o envolvimento frontonasal é parte do espectro fenotípico. Por outro lado, casos considerados como familiares, nem sempre apresentam evidência de recorrência do mesmo quadro sendo, portanto, isolados.

3.3.1. Considerações nosológicas sobre os relatos de casos familiares

- paciente 1 de PETTERSON (1954), com hipertelorismo e nariz bífido, representa um caso isolado, uma vez que fissura de lábio e palato foi referida em um tio do paciente;
- na família relatada por COCOZZA & FEROLA (1959), a propósita apresentava baixa estatura, braquicefalia, hipertelorismo, nariz sulcado, palato alto, hérnia umbilical e polisindactilia pré-axial à direita; sua irmã apresentava plagiocefalia com sinostose da sutura coronal, hipertelorismo ocular, ptose palpebral e orelhas baixas e um tio e um primo eram levemente afetados e apresentavam sinostose da sutura occipital. O padrão de anomalias encontrado nesta família deixa dúvidas quanto ao diagnóstico, pois polisindactilia, achado freqüente na síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (MIM 175700), só aparece na propósita e, craniosinostose, raro nesta condição e freqüente na displasia craniofrontonasal (MIM 304110), não é descrito em homem, tal como ocorre nesta família. Transmissão pai-filho ocorre na síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (MIM 175700);

- paciente descrito por MONTFORD (1967) (fácies tipo A de SEDANO *et al.*, 1970, genu valgum e hérnia umbilical) e o descrito por FRIEDE (1970) (fácies tipo A de SEDANO *et al.*, 1970, braquicefalia, genu valgum, epífises alargadas e hipoplasia do músculo peitoral), ambos com mãe portadora de hipertelorismo ocular, provavelmente representam quadros de displasia craniofrontonasal (MIM 304110), apesar de craniosinostose não ter sido relatada (GORLIN *et al.*, 1990);
- os pacientes de ESSER (1970) (dois irmãos, duas irmãs e um primo materno) e os de BOO-CHAI (1965) (três irmãos) todos portadores apenas de nariz bífido representam a síndrome autossômica dominante descrita por ANYANE-YEBOA (1984), onde 5 indivíduos, em 3 gerações de uma família, apresentavam nariz bífido;
- os pacientes de WARKANY *et al.* (1973), duas meia-irmãs com grave comprometimento facial, agenesia de corpo caloso em uma delas e polidactilia pré-axial na outra, preenchem os critérios da displasia frontonasal acromélica, descrita por VERLOES *et al.* (1992), onde a displasia frontonasal é um dos componentes do fenótipo;
- os pacientes de FOX *et al.* (1976), duas irmãs com fissura de asa nasal e sem hipertelorismo ou base nasal alargada não preenchem os critérios para displasia frontonasal podendo representar uma outra condição, ainda não definida, dentro das malformações craniofaciais;
- na família descrita por MORENO-FUENMAYOR (1980), o propósito apresentava sinais típicos da displasia frontonasal e sua mãe e vários familiares foram referidos como portadores de sinais menores. De acordo com SEDANO & GORLIN (1988) a documentação insuficiente não permite uma conclusão definitiva sobre esta família;

- a família relatada por KWEE & LINDHOUT (1983) apresentando sinais como comprometimento frontonasal, sinostose coronal, polidactilia pré e pós-axial e sulcos ungueais no propósito; polegar bífido, sulcos ungueais e/ou leve acometimento facial em familiares não representa uma evidência de herança autossômica dominante para displasia craniofrontonasal. A princípio, considerando o padrão de transmissão (incluindo homem a homem) e os sinais descritos, o diagnóstico mais provável seria o de síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (MIM 175700), embora craniosinostose não seja sinal comum nesta condição;
- a família relatada por MORRIS *et al.* (1987) com 6 portadores de displasia craniofrontonasal, possivelmente apresenta outra condição. Nesta família, craniosinostose estava presente em apenas 1 paciente e, anomalias genitais (hipospadia, escroto em cachecol), sinal não descrito na displasia craniofrontonasal, estava presente nos 3 homens afetados. Possivelmente estes pacientes sejam portadores da síndrome hipertelorismo de Teebi (TEEBI, 1987, STRATTON, 1991).

3.3.2. Considerações nosológicas sobre os relatos de casos isolados

- paciente 7 descrito por WEBSTER & DEMING (1950) e o paciente 2 descrito por EDWARDS *et al.* (1971), ambos com envolvimento frontonasal e sinostose coronal, representam exemplos de displasia craniofrontonasal (MIM 304110). Hipoplasia do músculo peitoral, anomalia encontrada no paciente de WEBSTER & DEMING (1950), foi descrita em um paciente de REARDON (1990), considerado como portador de displasia craniofrontonasal;

- IDE & HOLT (1975), relataram sobre um paciente com hipertelorismo, ptose palpebral, úvula bífida e polisindactilia pré axial. GORLIN *et al.* (1990), acreditam que este conjunto de anomalias se enquadra dentro do espectro da síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (MIM 175700);
- FRAGOSO *et al.* (1982) descreveram uma menina com braquicefalia, comprometimento frontonasal, anomalias auriculares menores, anomalia de Klippel-Feil e de Sprangel e polidactilia pós-axial. Provavelmente este padrão de anomalias represente a displasia craniofrontonasal, onde fusão de vértebras cervicais, anomalia de Sprangel e polidactilia já foram referidas em outros pacientes portadores desta condição (GRUTZNER & GORLIN, 1988, MICHELS *et al.*, 1989, KERE *et al.*, 1990);
- ISHIKIRIYAMA & NIKAWA, em 1983, descreveram um menino com assimetria facial, comprometimento frontonasal, anomalia de Klippel-Feil e apêndices pré-auriculares e comentam sobre a similaridade entre o seu paciente e o de FRAGOSO *et al.* (1982). O encontro de anomalias decorrentes de alterações do 1º arco branquial neste paciente (e ausente no de FRAGOSO *et al.*, 1982) e o comprometimento vertebral sugerem o diagnóstico de displasia oculoauriculofrontonasal (MIM 601452);
- paciente 2 de FONTAINE *et al.* (1983) com sinais decorrentes de envolvimento do processo frontonasal e 1º arco branquial, possivelmente, é um exemplo da síndrome oculoauriculofrontonasal (MIM 601452); os pacientes 1, 3 e 4, portadores de displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso, fissura de lábio e palato e atraso mental, provavelmente representam uma condição a ser definida;
- DI PIETRO *et al.* (1984), relataram sobre um paciente com comprometimento frontonasal, pterígio cervical, polidactilia da mão direita, hérnia diafragmática, hipoplasia pulmonar e ptose renal à direita. Este conjunto de anomalias deixa dúvidas quanto ao diagnóstico e as hipóteses mais prováveis são: síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (MIM

175700) e síndrome acrocalosal (MIM 200990). Na primeira, o envolvimento visceral não é citado e o padrão de alterações de extremidades normalmente é mais acentuado. Na síndrome acrocalosal, agenesia de corpo caloso, presente em 100% dos casos descritos, não foi pesquisado pelos autores e, atraso mental, outro sinal importante desta síndrome, não estava presente no paciente;

- o quadro clínico do paciente descrito por TORIELLO *et al.* (1986) - envolvimento frontonasal, múltiplas anomalias cerebrais, encurtamento de membros e polidactilia pré e pós-axial e o dos pacientes descritos por ZUNIN (1955), SEDANO *et al.* (1970) (caso 1), CALLI (1971), EDWARDS *et al.* (1971) (caso 1) e PRESCOTT *et al.* (1989), com grave comprometimento facial associado a anomalias cerebrais variadas, encurtamento/agenesia tibial, polidactilia pré-axial e atraso mental, representam exemplos de displasia frontonasal acromélica (VERLOES *et al.*, 1992);
- paciente 1 de TEMPLE *et al.* (1990), apresenta quadro clínico e, principalmente, o padrão de anomalia nasal característico da síndrome cérebro-óculo-nasal (RICHERI-COSTA & GUION-ALMEIDA, 1993) e, o paciente 5 destes autores, parece representar uma forma leve de displasia frontofacionasal (MIM 229400);
- paciente de FRYER (1993) descrito como portador de displasia frontofacionasal associada à doença de Hirschsprung e hipospádia, apresenta um quadro facial leve e um padrão nasal que não condiz nem mesmo com a forma leve da displasia frontofacionasal. Possivelmente representa uma condição distinta, ainda não definida;
- paciente descrito por FRYNS *et al.* (1993) como portador de displasia frontonasal e translocação recíproca entre os cromossomos 15 e 22, apresenta sinais clínicos sobrepostos à displasia craniofrontonasal (MIM 304110) e, possivelmente, represente esta condição. Como o gene da

displasia craniofrontonasal foi mapeado no cromossomo Xp22, a alteração citogenética na paciente poderia tanto estar ao acaso (mãe fenotipicamente normal e portadora desta mesma translocação) como sugerir heterogeneidade genética para a condição;

- paciente descrito por STRATTON & PAYNE (1997), como portador de displasia frontonasal e tetralogia de Fallot associado a uma deleção submicroscópica do 22q11, não representa uma forma clássica de displasia frontonasal e, por outro lado, sulco nasal é um sinal clínico descrito como parte do espectro fenotípico da síndrome de deleção do 22q11.2 (GRIPP *et al.*, 1997).

3.4. SÍNDROMES RELACIONADAS CLINICAMENTE À DISPLASIA FRONTONASAL

3.4.1. Disostose acrofrontofacionasal

MIM - 201180

Sinonímia: DAFFN tipo I

Polisindactilia pós-axial, disostose frontonasal e fissura de lábio e palato

Fissura de lábio e palato com disostose frontonasal e polisindactilia pós-axial

CrITÉRIOS mÍNIMOS para o diagnóstico: baixa estatura, hipertelorismo ocular, fissura de lábio e palato, múltiplas alterações esqueléticas e atraso mental.

Principais regiões afetadas: crânio, face, esqueleto e sistema nervoso central.

Sinais clínicos:

Craniofacial: braquicefalia, fronte alta, implantação dos cabelos em V na linha média frontal, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais em S, ptose palpebral, cílios longos, sobrancelhas grandes, nariz largo e sulco mediano na ponta hipoplasia malar, macrostomia, lábio superior proeminente, fissura de lábio e palato, retrognatia; hélices, trágus e lobo auriculares proeminentes e concha larga

Coluna: lordose lombar

Membros: polisindactilia pós axial das mãos, camptodactilia, braquimetacarpia, hipoplasia de falanges de dígitos e artelhos, hipoplasia tibial e fibular, pé eqüino valgo/eqüino varo, hipoplasia ungueal

Sistema nervoso central: atrofia cortical, atraso mental grave

Outros achados: baixa estatura, criptorquidia

Herança: autossômica recessiva.

Em 1985, RICHIERI-COSTA et al. descreveram um menino e uma menina, filhos de pais consangüíneos (F=1/16), que apresentavam atraso mental, baixa estatura, anomalias faciais e esqueléticas caracterizadas por hipertelorismo, ponta nasal larga e sulcada, fissura de lábio e palato, campto-braqui-polisindactilia, hipoplasia fibular e anomalias estruturais graves dos pés. Não se observou anomalias estruturais do sistema nervoso central. Alterações citogenéticas não foram detectadas. Múltiplos sítios esqueléticos encontram-se envolvidos nesta condição e os autores comentam que a linha média facial representa um dos sítios da manifestação de um gene pleiotrópico autossômico recessivo com efeitos dismorfogenéticos predominantes no esqueleto. A integridade da linha média do sistema nervoso central comprova este fato. O segundo relato desta síndrome (RICHIERI-COSTA et al., 1992) refere-se a uma menina, filha de casal normal e não consangüíneo, com grave atraso mental, hipertelorismo, anomalias oculares, ponta nasal alargada e sulcada, fissura labial, campto-braqui-sindactilia de dígitos e artelhos e anomalias estruturais de pés. Um irmão da paciente, igualmente afetado, morreu aos 12 meses.

3.4.2. Disostose acrofrontofacionasal grave

MIM - 201181

Sinonímia: Disostose acrofrontofacionasal 2

Síndrome Naguib-Richieri-Costa

Síndrome de hipertelorismo, hipospadia e polisindactilia

Crítérios mínimos para o diagnóstico: braquicefalia, acentuado hipertelorismo ocular, sindactilia em dedos, polegares e háluces largos e hipospadia.

Principais regiões afetadas: crânio, face, extremidades e genitais.

Sinais clínicos:

Craniofacial: microbraquicefalia, fontanela anterior larga, fronte larga, acentuado hipertelorismo ocular, entalhe em pálpebras superiores, nariz de base larga e pregueamento mediano no dorso e ponta, filtro largo, micrognatia e mento sulcado, orelhas baixas e anômalas

Coluna: fosseta sacral

Membros: sindactilia proximal em dígitos, polegares e háluces alargados

Urogenital: hipoplasia genital, hipospadia, escroto bífido

Outros achados: área de hipopigmentação linear

Herança: autossômica recessiva.

RICHERI-COSTA *et al.* em 1989 descreveram um menino, filho de casal consanguíneo, que apresentava um quadro peculiar caracterizado por envolvimento frontonasal com acentuado hipertelorismo associado à alterações de extremidades e urogenitais. Os autores comentaram que este conjunto de anomalias representam um novo tipo de disostose acrofrontofacionasal e que a consanguinidade, a recorrência na irmandade e a ausência de anomalias cromossômicas sugerem um padrão de herança autossômico recessivo para esta síndrome. TEEBI (1992) comentou que os pacientes descritos por NAGUIB (1988) apresentavam quadro clínico similar ao paciente de RICHERI-COSTA *et al.* (1989) e que, possivelmente, todos eram portadores da mesma síndrome. Os pacientes de NAGUIB (1988), 3 irmãos, eram filhos de casal consanguíneo e apresentavam hipertelorismo ocular, telecanto, proptose, ptose palpebral, fissuras palpebrais oblíquas para baixo, polisindactilia, hipospadia e escroto em cachecol. O nome Naguib-Richieri-Costa foi sugerido para esta síndrome. Recentemente, outro caso com aparência facial e achados clínicos similares ao do paciente de RICHERI-COSTA *et al.* (1989) foi relatado por ALONSO *et al.* (1999).

3.4.3. Síndrome hipertelorismo Teebi

MIM - 145420

Sinonímia: Displasia braquicefalofrontonasal

Critérios mínimos para o diagnóstico: braquicefalia, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fissuras palpebrais amplas e para baixo, braquidactilia e escroto em cachecol.

Principais regiões afetadas: crânio, face e genital.

Sinais clínicos:

Craniofacial: braquicefalia, frontal amplo, implantação em V do cabelo na linha média frontal, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fissuras palpebrais amplas e oblíquas para baixo, sobrancelhas largas e arqueadas, nariz pequeno de base larga, filtro longo, lábio superior fino, palato alto, prognatismo, apinhamento dentário; orelhas rodadas posteriormente, antihélices proeminentes e lóbulos largos

Tórax e abdomen: pectus excavatum, hérnia umbilical

Membros: braquidactilia, camptodactilia, clinodactilia de 5º dígitos, sindactilia proximal em dígitos, pés largos, artelhos alargados distalmente

Genitais: escroto em cachecol

Sistema nervoso central: alterações estruturais do cerebelo

Outros achados: defeitos cardíacos

Herança: autossômica dominante.

Em 1987 TEEBI descreveu vários afetados, em 4 gerações de uma família árabe, com manifestações fenotípicas que se assemelhavam à displasia craniofrontonasal (MIM 304110). Os pacientes apresentavam como sinais cardinais: hipertelorismo, frontal amplo com implantação dos cabelos em V, fissuras palpebrais orientadas para baixo,

sobrancelhas largas, base nasal larga, mãos levemente pequenas e largas, pregas interdigitais proeminentes e escroto em cachecol. O autor comentou que a ausência de sinais como craniosinostose, pterígeo cervical, ombros estreitos e arredondados e anomalias ungueais diferenciavam esta condição da displasia craniofrontonasal. Ponta nasal bífida, comum nesta condição, foi outro sinal não observado nos pacientes descritos por TEEBI (1987). Observou-se transmissão homem a homem e ambos os sexos eram igualmente afetados. Em 1991, STRATTON descreveu uma nova família, com achados similares, envolvendo 6 indivíduos em 4 gerações, reforçando a possibilidade de se tratar de uma condição autossômica dominante distinta. Outros relatos se seguiram e achados adicionais expandiram o fenótipo inicial da síndrome hipertelorismo Teebi (TORIELLO & DELP, 1994, TSUKAHARA, 1995, NAKAGAWA *et al.*, 1998).

3.4.4. Displasia frontonasal, macrobléfaro, colobomas palpebrais, anomalias auriculares, macrostomia, atraso mental e anomalias estruturais do sistema nervoso central

MIM - não listado

Crítérios mínimos para o diagnóstico: envolvimento frontonasal, macrobléfaro, colobomas palpebrais, macrostomia, atraso mental e anomalias estruturais do sistema nervoso central.

Principais regiões afetadas: crânio e face.

Sinais clínicos:

Craniofacial: sinostose coronal, braquicefalia, frontal amplo, implantação anômala do cabelo, fâcies grosseira, hipertelorismo ocular, sobrancelhas arqueadas, edema peri-orbitário, macrobléfaro, colobomas palpebrais, ectrópio, lagofthalmia, nariz de base e ponta largas, narinas antevertidas, columela alargada, hipoplasia malar, filtro longo, macrostomia, entalhe mediano de lábio superior, fissura de palato submucosa, anomalias dentárias, mento pequeno e sulcado, anomalias auriculares com entalhes ou fendas em lóbulos

Tórax e abdome: mamilos hipoplásicos e afastados, hérnia umbilical

Membros: pés varos, háluces de implantação rebaixada, clinodactilia de artelhos

Sistema nervoso central: convulsões, atraso neuro-psico-motor, anomalia estrutural de corpo caloso

Outros: pescoço curto, cabelos secos e esparsos

Herança: desconhecida.

GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA em 1999 descreveram uma menina, filha de pais normais e não consanguíneos, que apresentava múltiplas anomalias craniofaciais caracterizadas por sinostose coronal, frontal amplo, hipertelorismo, macrobléfaro, colobomas palpebrais, ectrópio, macrostomia, fissura mediana incompleta de lábio superior e fissura de palato submucosa, mento pequeno e sulcado, anomalias auriculares incluindo fenda lobular. Outros achados foram: mamilos hipoplásicos e afastados, hérnia umbilical, pés varos, háluces de implantação baixa, clinodactilia de artelhos e atraso neuro-psico-motor. Avaliação do sistema nervoso central foi compatível com agenesia de corpo caloso, anomalia de Dandy-Walker e heterotopia periventricular de substância cinzenta. Os autores comentaram que sinais clínicos de displasia frontonasal associado a um conjunto de anomalias oculares e orais, relacionados a outras condições, estavam presentes no quadro clínico da paciente. Dentro do grupo de síndromes que cursam com displasia frontonasal, os autores consideraram como principais diagnósticos diferenciais: disostose acrofrontofacionasal grave (MIM 201181), displasia frontofacionasal (MIM 229400) e síndrome oculoauriculofrontonasal (MIM 601452). Em relação às síndromes com envolvimento ocular e oral, principalmente as síndromes Barber-Say (MIM 209885), abléfaron-macrostomia (MIM 200110), bléfaro-queilo-dental (MIM 119580) e disostose mandibulofacial com macrobléfaro e macrostomia (MIM 602562) foram consideradas no diagnóstico diferencial. Os autores concluíram que a paciente descrita apresentava uma síndrome de displasia frontonasal/múltiplas anomalias congênicas/atraso mental, aparentemente sem similar na literatura e de padrão provisoriamente único. Recentemente, MASUNO et al. (2000) relatou sobre uma menina com aparência facial e manifestações clínicas similares e que apresentava, como sinal adicional, anomalia

urogenital. Os autores concluíram que sua paciente apresentava a mesma síndrome da paciente descrita por GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA (1999).

3.4.5. Displasia frontofacionasal

MIM - 229400

Sinonímia: Disostose frontofacionasal

Critérios mínimos para o diagnóstico: hipertelorismo, telecanto, blefarofimose, fendas palpebrais em S, coloboma de pálpebras, dermóide límbico, narinas deformadas, hipoplasia malar e fissura de lábio e palato.

Principais regiões afetadas: crânio, face e sistema nervoso central.

Sinais clínicos:

Craniofaciais: braquicefalia, crânio bifido oculto, lipoma frontal, assimetria frontal, implantação do cabelo em V na linha anterior, hipertelorismo ocular, telecanto, microftalmia, catarata, coloboma de íris, blefarofimose, ptose, lagofalmo, fendas palpebrais em S, anquilobléfaro filiforme, colobomas palpebrais, dermóide límbico, base nasal larga, nariz bifido, narinas deformadas, fissura/hipoplasia alar, fissura de lábio e palato, hipoplasia malar

Sistema nervoso central: encefalocele, lipoma de corpo caloso

Herança: autossômica recessiva.

Anomalias de linha média facial associada a hipoplasia malar, telecanto primário e malformações oculares graves foram descritas por GOLLOP (1981) em 2 irmãos, uma menina e um menino, filhos de pais consangüíneos. Ambos apresentavam telecanto primário, blefarofimose, ptose, lagofalmo, fendas palpebrais em S, coloboma de pálpebra superior, base e dorso nasal largos, narinas deformadas, hipoplasia alar e fissura lateral de lábio e palato. A menina, além dos sinais acima, apresentava: braquicefalia,

frontal assimétrico, implantação dos cabelos em V na linha média anterior e dermóide límbico e, seu irmão apresentava: crânio bifido oculto, lipoma frontal, anquilobléfaro filiforme, nariz bifido e fissura alar. O autor concluiu tratar-se de uma nova condição autossômica recessiva a qual denominou displasia frontofacionasal. Em 1984, GOLLOP *et al.*, relatou sobre outro paciente, filho de casal consanguíneo, com manifestações similares. Encefalocele occipital e anomalias oculares como microftalmia, microcórnea, catarata e coloboma de íris foram achados adicionais. Os autores salientaram que o padrão de anomalias e o modelo de herança autossômico recessivo desta condição a distinguem da displasia frontonasal. WHITE *et al.* (1990) relatou sobre uma menina, caso isolado, que apresentava lipoma de corpo caloso associado aos sinais cardinais de displasia frontofacionasal e FRYER (1993) relatou sobre um menino que tinha, como sinais adicionais, doença de Hirschsprung's e hipospádia. Assim como no caso de GOLLOP *et al.* (1984), o fenótipo dos pacientes de WHITE *et al.* (1990) e FRYER (1993) era mais leve. REARDON *et al.* em 1994 descreveu um paciente, com manifestações de displasia frontofacionasal, cuja gravidade excedia aos casos previamente relatados. A grande variabilidade clínica, desta síndrome, foi revista por estes autores que discutiram a possibilidade das formas leves e graves representarem condições distintas. Os autores comentam ainda que os pacientes de LYFORD & ROY (1974), de ROGERS (1988) e o caso 1 de TEMPLE *et al.* (1990) apresentam a mesma condição descrita por GOLLOP *et al.* em 1981. REARDON *et al.* (1994) concluíram que dos 9 pacientes descritos, somente em 4 o diagnóstico de displasia frontofacionasal é definitivo (casos 1 e 2 de GOLLOP, 1981, ROGERS, 1988 e REARDON *et al.* 1994) e que os demais (LYFORD & ROY, 1974, GOLLOP *et al.*, 1984, TEMPLE *et al.*, 1990, WHITE *et al.*, 1991, FRYER, 1993) podem representar variações clínicas do fenótipo ou condições distintas. Manifestações fenotípicas leves de displasia frontofacionasal foram recentemente observadas em um paciente, descrito por SUTHERS *et al.* (1997), cujo comprometimento facial era assimétrico.

3.4.6. Displasia craniofrontonasal

MIM - 304110

Sinonímia: Disostose craniofrontonasal

Síndrome craniofrontonasal

Critérios mínimos para o diagnóstico: craniosinostose, implantação anômala do cabelo, hipertelorismo ocular, nariz de base larga e ponta sulcada ou larga, sulcos ungueais e outras anomalias digitais.

Principais regiões afetadas: crânio, face e extremidades.

Sinais clínicos:

Craniofacial: sinostose coronal, braquicefalia, frontal proeminente, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais oblíquas para baixo, base nasal alargada, ponta nasal alargada ou bífida, fissura lateral de lábio e palato, fissura de palato

Tórax: anomalia de Sprangel, clavículas anormais, escápulas proeminentes, pectus excavatum, escoliose, mamas assimétricas

Membros: camptodactilia, clinodactilia, polidactilia pré ou pós axial de dígitos, sindactilia proximal de dígitos, assimetria de membros inferiores, háluces alargados, distância aumentada entre artelhos 1 e 2, polidactilia pós-axial de artelhos, sindactilia de artelhos (não 2-3), sulcos ungueais longitudinais

Outros achados: cabelos grossos e crespos, pescoço curto, pterígeo cervical

Herança: ligada ao X dominante (gene mapeado no locus Xp22).

O termo displasia craniofrontonasal foi introduzido por COHEN JR., em 1979, com o relato de uma menina portadora de sinostose coronal, braquicefalia, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais oblíquas para baixo, ponta nasal bífida, anomalias articulares e esqueléticas, sulcos ungueais e outras anomalias digitais. A mãe da paciente era igualmente

afetada e, modelo de herança autossômico dominante foi sugerido pelo autor que, também, não descartou a possibilidade de herança ligada ao X, uma vez que transmissão homem a homem não havia sido observada. SLOVER & SUJANSKI (1979) relataram sobre uma família, com 5 afetados em 3 gerações, que apresentava os sinais descritos acima. O quadro clínico do pai era mais leve do que o de sua mãe e o de suas 3 filhas. Os autores comentaram que, aparentemente, a condição era transmitida de forma autossômica dominante e que, a presença de sinais leves no pai poderia ser decorrente de baixa penetrância do gene ou de baixa expressividade da síndrome nos homens. Em 1988, GRUTZNER & GORLIN, analisaram o fenótipo e o padrão de herança da displasia craniofrontonasal em 66 afetados de 18 famílias e concluíram que: as mulheres eram mais gravemente afetadas que os homens; os homens apresentavam sinais clínicos como hipertelorismo, base nasal larga, háluces largos e sulcos ungueais mas não craniosinostose; homens afetados transmitiam a condição para todas as suas filhas mas não para os seus filhos; mulheres afetadas transmitiam a condição igualmente para suas filhas e filhos; a transmissão era compatível com modelo de herança dominante ligada ao X. Os autores comentaram que a teoria metabólica proposta por REYNOLDS *et al.* (1982), que tem como base os trabalhos de JOHNSON (1980), parece ser a melhor explicação para o modelo de herança da displasia craniofrontonasal. Transmissão homem-a-homem não foi efetivamente observada em nenhum caso (KAPUSTA *et al.*, 1992) e apenas 3 homens gravemente afetados foram relatados (KAPUSTA *et al.*, 1992, NATARAJAN *et al.*, 1993). Vários trabalhos sobre portadores desta síndrome têm sido realizados e o espectro fenotípico tem se mostrado mais amplo e variável do que inicialmente relatado. A grande maioria de afetados é do sexo feminino e, os poucos homens afetados apresentam expressão clínica leve da síndrome. Famílias com múltiplos afetados sugerindo herança dominante ligada ao X não é, no entanto, compatível com o fato das mulheres serem mais gravemente afetadas que os homens (GRUTZNER & GORLIN, 1988, MICHELS *et al.*, 1988, SAAVEDRA *et al.*, 1996). Trabalhos recentes confirmam que a displasia craniofrontonasal é uma síndrome ligada ao X, cujo gene foi mapeado no cromossomo Xp22 (FELDMAN *et al.*, 1997, PULLEYN *et al.*, 2000). FELDMAN *et al.* (1997) comentam sobre várias possibilidades para explicar o fato das mulheres, nesta síndrome, serem mais afetadas que os homens: 1) interferência metabólica, onde a interação de um alelo normal e um mutante

numa proteína multimérica produz disfunção mais grave que o alelo mutante sozinho; 2) um homólogo funcional no cromossomo Y pode melhorar o efeito da mutação no cromossomo X; 3) um distúrbio no processo de inativação do X do gene mutante poderia criar uma condição de dissomia em mulheres e os homens não seriam afetados já que seu cromossomo X não sofre inativação; 4) displasia craniofrontonasal poderia ser uma condição limitada ao sexo, onde a gravidade nas mulheres é explicada pelas diferentes interações do gene mutante com as vias de desenvolvimento sexual específica. Esta última seria a menos provável uma vez que as manifestações clínicas da displasia craniofrontonasal não envolve vias de diferenciação sexual.

3.4.7. Síndrome oculoauriculofrontonasal

MIM - 601452

Sinonímia: Displasia oculoauriculofrontonasal

Critérios mínimos para o diagnóstico: hipertelorismo ocular, base nasal larga, apêndices pré-auriculares, assimetria facial.

Principais regiões afetadas: crânio, face e sistema nervoso central.

Sinais clínicos:

Craniofacial: assimetria facial, hipertelorismo ocular, micro/anoftalmia, coloboma palpebral, dermóide epibulbar, base nasal alargada, ponta nasal bífida, fissura alar, macrostomia, fissura lábio/palato (lateral ou mediana), hipoplasia mandibular, anomalias auriculares, apêndices pré-auriculares

Sistema nervoso central: lipoma cerebral, calcificação da foice cerebral, encefalocele

Herança: autossômica recessiva?

GOLABI *et al.* (1983) relataram sobre 2 irmãos (um menino e uma menina), filhos de casal não consanguíneo, fenotipicamente normal e mãe diabética, que apresentavam: defeito de osso frontal, assimetria facial, hipertelorismo ocular, dermóide epibulbar, base nasal alargada, fissura de asa nasal, apêndices cutâneos nasais, macrostomia, hipoplasia mandibular, anomalias auriculares, apêndices cutâneos pré-auriculares, lipoma e calcificação de foice cerebral. Os autores propuseram, para este quadro, o nome de síndrome oculoauriculofrontonasal e comentaram que embora fator ambiental não pudesse ser descartado, recorrência na irmandade sugeria modelo de herança autossômico recessivo. Revisão da literatura pertinente mostrou relatos de casos esporádicos, com envolvimento frontonasal e de arcos branquiais, onde consangüinidade, alterações cromossômicas e agentes ambientais ou teratogênicos não foram observados (GUPTA *et al.*, 1968, FLEISCHER-PETERS, 1969, TARATETA *et al.*, 1978, paciente 2 de FONTAINE *et al.*, 1983, CASTILLO *et al.*, 1983, MUSARELLA & YOUNG, 1986, pacientes 6 e 7 de NAIDICH *et al.*, 1988). Em recente estudo, TORIELLO *et al.* (1995), relataram sobre um paciente portador de síndrome oculoauriculofrontonasal e revisaram a comunidade de síndromes que cursavam com envolvimento frontonasal e defeitos oculares. A síndrome oculoauriculofrontonasal, como entidade distinta, foi enfatizada por CASEY *et al.* (1996) em seu relato sobre 4 pacientes com características tanto do espectro oculoauriculovertebral como do espectro frontonasal. GUION-ALMEIDA & LOPES (1997) relataram sobre um paciente adulto, com padrão de anomalias dentro do espectro oculoauriculofrontonasal, que apresentava lipoma frontal, sinal observado na displasia frontofacionasal (MIM 229400) e discutiram sobre a sobreposição de sinais entre estas duas condições. Os autores comentaram ainda que as manifestações clínicas do paciente descrito por AL-GAZALI *et al.* (1996), como possível portador de forma grave de displasia frontofacionasal (MIM 229400), fazem parte do espectro fenotípico da síndrome oculoauriculofrontonasal e que este seria o diagnóstico mais adequado para o paciente.

3.4.8. Atraso de crescimento e de desenvolvimento, anomalias estruturais do sistema nervoso central e primeiro arco branquial, anoftalmia, a/hipoplasia heminasal e fissura atípica de lábio e palato

MIM - não listado

Critérios mínimos para o diagnóstico: envolvimento frontonasal, anoftalmia, a/hipoplasia heminasal, fissura de lábio e palato atípica, anomalias de 1º arco branquial, déficit de crescimento, atraso mental e anomalias estruturais do sistema nervoso central.

Principais regiões afetadas: crânio e face.

Sinais clínicos:

Craniofacial: falhas ósseas, frontal amplo e assimétrico, assimetria facial, protuberância paranasal, hipertelorismo ocular, anoftalmia unilateral, a/hipoplasia heminasal, ampla fissura atípica de lábio e palato, hipoplasia malar, anomalias de orelha externa e apêndices pré-auriculares

Sistema nervoso central: convulsões, hipotonia, atraso neuro-psico-motor, encefalocele eseno-etmoidal, heterotopia de substância cinzenta, lipoma de linha média, a/hipoplasia de corpo caloso

Outros: déficit de crescimento, cardiopatia congênita, criptorquidia, hipoplasia genital, defeitos vertebrais

Herança: autossômica recessiva; incerta.

GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA, em 1999, descreveram uma menina e 3 meninos, que apresentavam múltiplas anomalias craniofaciais caracterizadas por frontal amplo, hipertelorismo, anoftalmia, protuberância paranasal, a/hipoplasia heminasal, anomalias de 1º arco branquial e fissura de lábio e palato ampla e atípica. Todos os pacientes tinham déficit de crescimento e de desenvolvimento. Outros achados foram: cardiopatia congênita, criptorquidia, hipoplasia genital e defeitos vertebrais. Avaliação do sistema nervoso central foi compatível com encefalocele eseno-etmoidal, lipoma de linha

média, anomalia estrutural de corpo caloso e heterotopia periventricular de substância cinzenta. Os autores comentaram que o quadro descrito apresenta sinais clínicos que se sobrepõe a outras condições genéticas, entre elas, a displasia oculoauriculofrontonasal (MIM 601452), síndrome de Goldenhar (MIM 164210) e aplasia heminasal (VAN KEMPEN *et al.*, 1997) e concluíram tratar-se de uma síndrome nova de etiologia incerta, embora, um dos pacientes seja filho de casal consanguíneo.

3.4.9. Displasia frontonasal acromélica

(MIM - 603671)

Sinonímia – Disostose frontonasal acromélica

Critérios mínimos para o diagnóstico: hipertelorismo ocular acentuado, narinas separadas, entalhe de asa nasal, fissura mediana incompleta de lábio, polidactilia pré axial de artelhos, atraso neuro-psico-motor.

Principais regiões afetadas: crânio, face, membros e sistema nervoso central.

Sinais clínicos:

Craniofacial: crânio bifido, acentuado hipertelorismo, telecanto, epicanto, blefarofimose, microftalmia, dermóide epibulbar, fendas palpebrais oblíquas para baixo, narinas separadas e hipoplásicas, entalhe de asa nasal, base e septo nasal ausentes, entalhe mediano de lábio/alvéolo superior, palato alto ou fendido

Membros: luxação do quadril, hipoplasia fibular, encurtamento ou a/hipoplasia tibial, polidactilia pré axial de artelhos, pés tortos

Sistema nervoso central: anterior/posterior encefalocele/meningocele, anomalia de Dandy-Walker, ventrículos alargados, a/hipoplasia de corpo caloso, atraso neuro-psico-motor

Outros: apêndices/fossetas faciais paramedianos, ectopia renal e duplicidade do sistema coletor, ânus anteriorizado, criptorquidia

Herança: autossômica recessiva? heterogênea?

VERLOES *et al.*, em 1992, relataram sobre um menino, natimorto, com uma forma grave de displasia frontonasal associado a encefalocele, meningocele occipital e polidactilia pré axial de artelhos. Revendo a literatura, os autores, identificaram vários outros relatos de pacientes que apresentavam quadro clínico similar (paciente 2 de ZUNIN, 1955, paciente 1 de SEDANO *et al.*, 1970, CALLI, 1971, paciente 1 de EDWARDS *et al.*, 1971, WARKANY *et al.*, 1973, TORIELLO *et al.*, 1986, NEIDICH *et al.*, 1988). Os pacientes descritos por ZUNIN (1955) e por TORIELLO *et al.* (1986) apresentavam comprometimento facial menos acentuado e polidactilia em mãos. VERLOES *et al.* (1992) comentaram que, nesta condição, o comprometimento facial é grave, as anomalias cerebrais comuns e variadas e o atraso mental, achado constante. O termo displasia frontonasal acromélica foi sugerido, pelos autores, como denominação para este conjunto de anomalias. A maioria dos casos descritos é esporádica e ocorrência em gêmeos idênticos e consangüinidade parental, em casos não publicados, foi citada por GORLIN *et al.* (1990). Herança autossômica dominante com penetrância incompleta, mosaicismo gonadal na mãe e fator ambiental teratogênico foram discutidos como possíveis causas para a ocorrência de displasia frontonasal acromélica em 2 meninas, filhas de mãe normal e pais diferentes (WARKANY *et al.*, 1973). Em 1993, SUELDO & FERNANDES, relataram sobre uma menina, filha de pais normais e não aparentados, que apresentava displasia frontonasal grave, agenesia tibial, polidactilia pré-axial de artelhos, anomalias renais e cerebrais e consideraram como possibilidade diagnóstica, forma grave de síndrome acrocalosal (MIM 200990). Este diagnóstico foi posteriormente questionado por VERLOES (1994) que sugeriu tratar-se de displasia frontonasal acromélica. Recentemente, SLANEY *et al.* (1999) relataram sobre 5 novos casos com achados clínicos de displasia frontonasal acromélica e compararam com os descritos em literatura. Os autores comentaram que 2 de seus pacientes apresentavam um quadro facial mais leve (casos 4 e 5) e sobreposição de sinais clínicos com as síndromes acrocalosal (MIM 200990) e cefalopolisindactilia de Greig (MIM 175700). Consangüinidade parental foi observado nos casos 2, 3 e 4. SLANEY *et al.* (1999)

sugeriram, em seu trabalho, que a base molecular para esta condição pode ser uma alteração do Sonic Hedgehog (SHH), o qual desempenha papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso central, região craniofacial e membros.

3.4.10. Displasia frontonasal, anomalias oculares, encefalocele basal e agenesia de corpo caloso

MIM: não listado

Critérios mínimos para o diagnóstico: hipertelorismo, fissura mediana de lábio e palato, encefalocele, agenesia de corpo caloso.

Principais regiões afetadas: crânio, face e sistema nervoso central.

Sinais clínicos:

Craniofacial: frontal amplo, falha óssea esfeno-etmoidal, hipertelorismo ocular, anomalias de disco óptico, base nasal larga, ponta nasal larga/bífida, fissura mediana de lábio e palato, encefalocele esfeno-etmoidal, agenesia de corpo caloso

Herança: desconhecida.

Relatos, em literatura pertinente, tem mostrado a associação de encefaloceles basais à defeitos de linha média craniofacial como hipertelorismo, base nasal alargada, fissura mediana de lábio e fissura de palato (POLLOCK *et al.*, 1968, SAKODA *et al.*, 1979, NAIDICH *et al.*, 1983, GRUBBEN *et al.*, 1990). NAIDICH *et al.* (1983) comentaram, em seu trabalho, que fissura labial mediana é indicativo da presença de encefalocele basal, agenesia de corpo caloso e alguma forma de displasia do disco óptico. Relatos têm mostrado várias anomalias do disco óptico assim como distúrbios endócrinos associados aos defeitos de linha média craniofacial e encefalocele basal (HOPE-ROSS & JOHNSTON, 1990, ITAKURA *et al.*, 1992, EUSTIS *et al.*, 1994, MORIOKA *et al.*, 1995). A alta correlação entre encefalocele basal e malformações de face, olho e cérebro tem sugerido a possibilidade deste conjunto de anomalias representar uma condição distinta. LEITCH & WINTER (1996) relataram sobre um menino portador de hipertelorismo, ampla fissura mediana de lábio e palato, displasia de disco óptico, agenesia de corpo caloso e

encefalocele eseno-etmoidal e comentaram que este conjunto de anomalias representa uma condição distinta dentro do espectro da displasia frontonasal. Desta mesma opinião foram LEES *et al.* (1998) que descreveram outros 6 pacientes com este quadro clínico associado a alterações endócrinas. Recorrência, consangüinidade parental, alterações citogenéticas não foram observadas nesta condição.

3.4.11. Displasia frontonasal, múltiplas anomalias esqueléticas e de órgãos internos

MIM – não listado

CARPENTER & HUNTER (1982) descreveram sobre uma criança natimorta, do sexo feminino, filha de casal normal e não consangüíneo, que apresentava sinais clínicos compatíveis com displasia frontonasal associados à múltiplas anomalias esqueléticas e de órgãos internos. As manifestações clínicas incluíam: anomalias de sistema nervoso central (hidrocefalia, ausência de bulbo olfatório, encefalocele), hipertelorismo ocular, microftalmia, narinas ausentes, fissura de palato, anomalias de órgãos internos (cardiopatia complexa, hipoplasia pulmonar, má rotação de intestino, displasia cística em pâncreas, colo e corpo uterino duplicados, bexiga hipoplásica, rim cístico), anomalias esqueléticas (tetramicromelia, polisindactilia pré e pós axial de mãos e pés, tibia duplicada, fraturas ósseas). MEINECKE & PEPPER (1992) descreveram sobre uma menina que apresentava atraso de crescimento intrauterino, dismorfia facial com achados leves de displasia frontonasal, orelhas pequenas e focomelia de membros superiores com agenesia de polegares. Achados de autópsia foram: atresia de coana, cardiopatia complexa, pulmão bilobulado, poliesplenia, bexiga ausente, vagina e útero duplicados. Os autores comentaram que estes achados poderiam representar uma nova síndrome com displasia frontonasal, focomelia e anomalias de órgãos internos, de etiologia desconhecida e prognóstico ruim.

3.4.12. Displasia frontonasal, heterotopia nodular periventricular bilateral e atraso mental

MIM – não listado

Em 1998, GUERRINI & DOBYNS, relataram sobre 2 meninos não aparentados, filhos de pais normais e não consangüíneos, portadores de bossa frontal, implantação em V dos cabelos na fronte, hipertelorismo ocular, epicanto, estrabismo, orelhas baixas, fissura de palato (caso 2), hipoplasia genital (caso 1), criptorquidia, escroto em cachecol (caso 2). Avaliação do sistema nervoso central mostrou: atraso mental, convulsões (caso 1), heterotopia nodular periventricular bilateral, displasia cortical, dilatação ventricular e hipoplasia do vermis (caso 1). Os autores comentaram que a similaridade entre os 2 meninos é suficiente para delinear uma nova síndrome caracterizada por displasia frontonasal, heterotopia nodular periventricular bilateral, displasia cortical e atraso mental. Os autores comentaram ainda que a causa desta condição é desconhecida e, considerando outras síndromes descritas com heterotopia nodular periventricular ligadas ao cromossomo Xq28, sugeriram que a condição apresentada por seus pacientes poderia ser genética e ligada ao cromossomo X

3.4.13. Malformação crânio-óculo-fronto-nasal

MIM – não listado

LOPES *et al.* (1997) relataram sobre um menino, 3º filho de casal normal e não consangüíneo, portador de múltiplas anomalias congênicas que incluíam baixa estatura, craniosinostose, braquicefalia, implantação em V dos cabelos na fronte, hipertelorismo ocular, epicanto, fendas palpebrais oblíquas para baixo, catarata, leucoma de córnea; nariz bulboso, de base larga e com entalhe alar; fissura bilateral de lábio e palato, mamilos espaçados, tórax escavado, atraso neuro-psico-motor e de linguagem. Os autores comentaram que este conjunto de sinais parece representar uma síndrome não descrita, de etiologia desconhecida, que deve ser diferenciada da displasia craniofrontonasal (MIM 304110) e displasia frontofacionasal (MIM 229400).



4. PROPOSIÇÃO

Considerando a importância diagnóstica dos quadros com hipertelorismo ocular associado a defeitos de fechamento de linha média facial, no que se refere ao prognóstico, abordagem terapêutica, prevenção e aconselhamento genético, estabelecemos como principais objetivos, para o presente trabalho, os seguintes tópicos:

- estudar, sob ponto de vista clínico-genético, uma amostra de 63 pacientes com hipertelorismo ocular associado a defeitos de linha média facial;
- estabelecer as diversas condições clínicas dentro do grupo;
- estabelecer as diversas condições clínicas que se manifestam com fenótipo facial de displasia frontonasal;
- avaliar o envolvimento do processo frontonasal nas diferentes síndromes que cursam com hipertelorismo e defeitos de fechamento de linha média facial;
- estudar e delinear as prováveis síndromes novas que fazem parte da presente amostra;
- prover meios para a realização do aconselhamento genético através do estabelecimento dos padrões de herança destas síndromes;

5. PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODOS

A casuística foi composta por 63 pacientes, com hipertelorismo ocular e defeitos de fechamento de linha média facial, em seguimento no Setor de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, USP, Bauru. Os pacientes selecionados foram examinados pessoalmente e os critérios para que pertencessem a este estudo foram: presença de hipertelorismo ocular associado a pelo menos um defeito de fechamento de linha média facial, comprometendo nariz e/ou lábio. Histórico da gestação e período neonatal, assim como dados familiares e genealógicos foram obtidos diretamente dos familiares dos pacientes. Resultados de avaliações clínicas de outras especialidades foram obtidas dos prontuários médicos. Exames subsidiários como tomografia computadorizada crânio-encefálica (TCCE) ou de outras regiões, ressonância nuclear magnética crânio-encefálica (RNMCE), ultra-sonografia e urografia excretora foram realizados em Serviços especializados e não pertencentes ao Hospital. Avaliação radiológica do esqueleto e exames de cariótipo (bandamento G), foram realizados no próprio Hospital. Para análise dos dados antropométricos considerou-se:

- a tabela de TANNER & WHITEHOUSE (1976) para peso, comprimento e altura;
- a tabela de NELLHAUS (1976) para perímetro cefálico;
- a tabela de FEINGOLD & BOSSERT (1976) para distâncias intercantais internas e externas, comprimento palmares e dos dedos médios;
- a tabela de CHOUKE (1976) para rimas oculares;

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínico-genética e, quando pertinente, à avaliações de outras especialidades e à exames subsidiários. Estudo citogenético foi realizado em 55 dos 63 pacientes da amostra e análise molecular, em um paciente (University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Prof. Dr. Maximilian Muenke). Avaliação crânio-encefálica, por imagem, foi realizada em 62 dos 63 pacientes. A descrição dos casos clínicos foi feita individualmente e, para análise e discussão, agrupou-se os pacientes segundo o quadro clínico, com exceção de um dos grupos, onde incluiu-se pacientes com quadros clínicos diversos.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÃO CIRCULANTE

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fizeram parte do presente estudo 63 pacientes portadores de hipertelorismo ocular e defeitos de linha média craniofacial, associados ou não à anomalias extra-cranianas. Destes, 40 pertenceram ao sexo masculino e 23, ao feminino. Para análise e discussão, agrupou-se os pacientes segundo o quadro clínico, com exceção do grupo 13, onde inclui-se pacientes com quadros clínicos diversos. Abaixo, encontram-se relacionados os diferentes grupos.

Grupo 1: Disostose acrofrontofacionasal (pacientes 1 e 2)

Grupo 2: Disostose acrofrontofacionasal grave (paciente 3)

Grupo 3: Síndrome hipertelorismo Teebi (pacientes 4 e 5)

Grupo 4: Displasia frontonasal, macrobléfaro, colobomas palpebrais, anomalias auriculares, macrostomia, atraso mental e anomalias estruturais do sistema nervoso central (pacientes 6 a 8)

Grupo 5: Displasia frontofacionasal (pacientes 9 a 12)

Grupo 6: Displasia craniofrontonasal (pacientes 13 a 19)

Grupo 7: Espectro oculoauriculofrontonasal (pacientes 20 a 24)

Grupo 8: Atraso de crescimento e de desenvolvimento, anomalias estruturais de sistema nervoso central e primeiro arco branquial, anoftalmia, a/hipoplasia heminasal e fissura atípica de lábio e palato (pacientes 24 a 27)

Grupo 9: Displasia frontonasal grave e displasia frontonasal acromélica (pacientes 29 a 35)

Grupo 10: Displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso e atraso mental (pacientes 35 a 44)

Grupo 11: Fissura facial mediana, anomalias oculares, encefalocele basal e agenesia de corpo caloso (pacientes 46 a 53)

Grupo 12: Displasia frontonasal e fissura alar (pacientes 54 a 57)

Grupo 13: Situações clínicas diversas (pacientes 58 a 63)

6.1. DESCRIÇÃO CLÍNICA-GENÉTICA E DISCUSSÃO DOS PACIENTES DOS RESPECTIVOS GRUPOS

6.1.1 Grupo 1: Pacientes portadores de disostose acrofrontofacionasal

Paciente 1: SMPL (Figura 1), sexo feminino, nascida em 1965, de parto normal domiciliar a termo e em boas condições.

Dados gestacionais e familiares: primeira filha de casal não consanguíneo, pai normal e mãe VG IIIP, com ausência de visão à direita, de etiologia desconhecida. Dois abortamentos de primeiro trimestre. A gestação da paciente transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 18 e 21 anos. Um irmão da paciente, referido como igualmente afetado, foi a óbito aos 12 meses.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia; convulsões; atraso acentuado nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 25 anos: peso 48 kg ($3 < P < 10$), altura 155 cm ($P = 10$), perímetro cefálico 53 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 3.5 cm ($75 < P < 97$), distância intercantal externa 10.5 cm ($P > 97$). Braquicefalia, frontal amplo, implantação dos cabelos em V na linha média frontal, pequena área de alopecia na região anterior; hipertelorismo ocular, falha nas sobrancelhas junto ao terço lateral, ptose palpebral, fendas palpebrais em S e levemente orientadas para baixo, microftalmia à esquerda, opacificação das córneas e coloboma de íris bilateralmente; nariz largo com ponta sulcada medianamente; face longa e estreita, hipoplasia malar, verticalização dos ramos mandibulares e prognatismo; fissura de lábio unilateral, palato alto; pescoço longo, pectus excavatum, escoliose; camptodactilia de dígitos 2 e 5, braquidactilia de dígitos 1-2-5, falanges distais hipoplásicas, polegares alargados, hipoplasia ungueal de dígitos 1-2-5; encurtamento mesomélico de membros inferiores, pés pequenos e equinovalgus, distância aumentada entre artelhos 1 e 2, camptosindactilia de artelhos 2-3, háluces alargados e unhas hipoplásicas. Atraso mental grave.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: braquicefalia, afastamento das órbitas, forma anormal dos ossos do carpo, 1º metacarpeano encurtado, epífises distais dos metacarpeanos alargadas, falange distal do dígito 1 alargada e dos dígitos 2 a 5, hipoplásicas e cônicas; íliaco hipoplásico; tibia e fíbula encurtadas; talo verticalizado, 1º metatarso alargado; hipoplasia das falanges distais dos artelhos 2-5; escoliose lombar.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: estruturas oculares à direita preservadas, retração do globo ocular à esquerda, nervos ópticos normais, encéfalo normal.

Cariótipo: 46, XX.

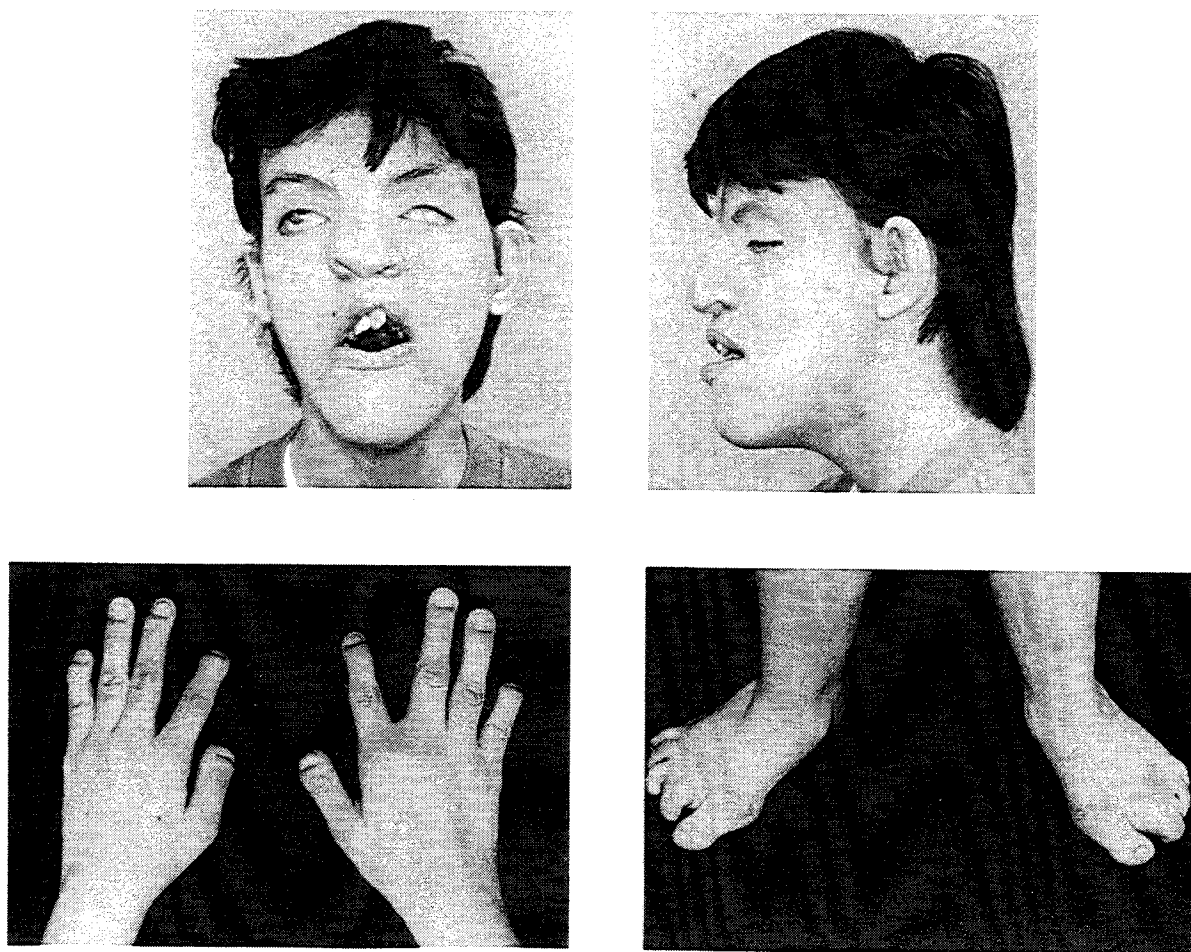


Figura 1. Aspectos clínicos da Paciente 1

Paciente 2: EOL (Figura 2), sexo masculino, nascido em 1994, de parto cesáreo a termo e em boas condições, peso 4000 g (P=90), altura 52 cm (P=75), perímetro cefálico 37 cm (P=50).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e consanguíneo (F=1/64), mãe IIG IIP. A gestação do paciente transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 22 e 34 anos. Uma irmã do paciente, falecida aos 14 meses (complicações pós-cirúrgicas), apresentou ao exame físico: braquicefalia, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais oblíquas para cima, epicanto bilateral, ptose palpebral à esquerda, pupilas puntiformes, ponta nasal sulcada medianamente, fissura de palato, orelhas proeminentes com simplificação de anti-hélices, apêndice pré-auricular bilateral, hérnia umbilical. Mãos: polisindactilia axial, polegares alargados, camptodactilia 2-5, hipoplasia ungueal. Membros inferiores: encurtamento mesomélico, háluces alargados, pé torto, hipoplasia ungueal. Atraso grave no desenvolvimento neuro-psico-motor (aos 14 meses: controle cervical ausente, emissão de sons). Exames complementares: avaliação radiológica: braquimetacarpia, braquidactilia, falanges distais hipoplásicas; alargamento dos metacarpeanos 1 e 5, presença de fragmento de metacarpo, entre as extremidades distais do 3º e 4º metacarpeanos, acompanhado de segmento trifalângico entre os dígitos 3 e 4; sindactilia cutânea entre o dígito 3, dígito extra e dígito 4; encurtamento bilateral de tibia e fíbula. Tomografia computadorizada crânio-encefálica e ultra-sonografia abdominal normais. Cariótipo: 46,XX.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia, atraso acentuado nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 4 anos e 3 meses: peso 18 kg (P=75), altura 95 cm (P=10), perímetro cefálico 56 cm (P>98). Macrobraquicefalia, frontal amplo, implantação dos cabelos em V na linha média frontal, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fendas palpebrais em S, estrabismo convergente à direita, nistagmo horizontal, coloboma de íris e retina à direita, coloboma de nervo óptico à esquerda; nariz largo com ponta sulcada medianamente; fissura bilateral de lábio e palato; orelhas com rotação posterior e anti-hélices simplificados; hérnia umbilical, criptorquidia e hipoplasia genital. Membros superiores: prega palmar única, camptodactilia dos dígitos 2-5, polegares alargados e hipoplasia ungueal. Membros inferiores: encurtamento mesomélico, pés pequenos e largos,

háluces alargados e unhas hipoplásicas. Avaliação cardiológica: comunicação interventricular de discreta repercussão hemodinâmica. Atraso neuro-psico-motor grave (aos 5 anos e 4 meses: fica em pé com apoio, linguagem ausente, mantém contato com o ambiente).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: fusão dos ossos do carpo, braquimetacarpia, alargamento dos 1^{os} e 5^{os} raios; displasia acetabular, encurtamento de tibia e fíbula; pé torto, deslocamento lateral dos ossos do talo, discreto alargamento dos metatarseanos 1, afastamento entre os metatarseanos, principalmente entre os 1-2 e 4-5. Tomografia computadorizada crânio-encefálica: parênquima encefálico normal.

Cariótipo: 46, XY.

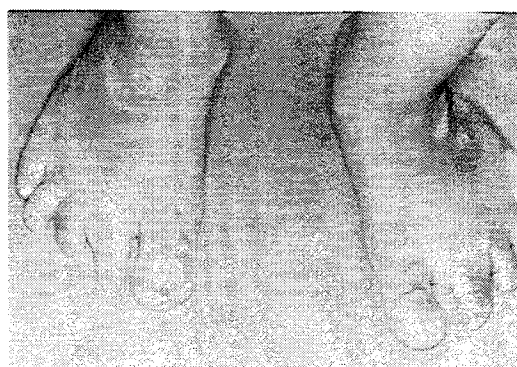
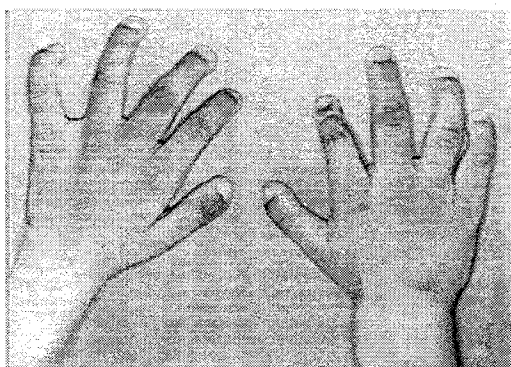


Figura 2. Aspectos clínicos do Paciente 2

Tabela 1: Estudo comparativo de pacientes portadores de disostose acrofrontofacionasal

Dados clínicos	Richieri-Costa et al. (1985)		Presente casuística	
Paciente	Caso 1	Caso 2	Paciente 1*	Paciente 2
Sexo	M	F	F	M
Consangüinidade parental	+ (1/16)	+ (1/16)	-	+(1/64)
Recorrência na irmandade	+	+	+	+
Cariótipo	46,XY	46,XX	46,XX	46,XY
Baixa estatura	-	+	+	-
Crânio e Face				
Braquicefalia	+	+	+	+
Frontal amplo	+	+	+	+
Implantação anômala do cabelo na fronte	-	+	+	+
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+
Ptose palpebral	+	+	+	+
Anomalias de sobrancelhas e cílios	+	+	+	-
Fendas palpebrais em S	+	+	+	-
Microftalmia	-	-	+	-
Coloboma de íris/ retina/ nervo óptico	-	-	+	+
Opacificação córneas	-	-	+	-
Nariz largo/ponta sulcada medianamente	+	+	+	+
Hipoplasia malar	+	+	+	-
Macrostomia/lábio superior proeminente	+	+	-	-
Fissura lateral de lábio e palato	+	+	+	+
Prognatismo	-	-	+	-
Anomalias auriculares	+	+	+	+
Tórax e coluna				
Lordose/escoliose	+	-	+	-
Pectus escavatum	-	-	+	-
Membros				
Polisindactilia pós axial em mãos	+	-	-	-
Camptobraquidactilia	+	+	+	+
Polegares largos	-	-	+	+
Encurtamento de pernas	+	+	+	+
Deformidade grave dos pés	+	+	+	+
Hipoplasia ungueal	+	+	+	+
Achados radiológicos				
Fusão de ossos do carpo	+	-	-	+
Braquimetacarpia	+	+	+	+
Alargamento do raio 1/raio 5	-	-	+	+
Hipoplasia falanges distais de dígitos	+	+	+	-
Luxação de quadril/displasia de acetábulo	+	+	-	+
Hipoplasia de ilíaco	+	+	+	-
Encurtamento tibia/fíbula	+	+	+	+
Ossos tarsais anômalos	+	+	+	+
Metatarso alargados/curto	+	-	+	+
Hipoplasia de falanges de artelhos	+	+	+	+
Sistema nervoso central				
Convulsão	-	-	+	-
Atraso mental grave	+	+	+	+

Legenda: +: sinal presente; -:sinal ausente; M: sexo masculino; F: sexo feminino.

* Publicado por RICHIERI-COSTA et al. (Am. J. Med. Genet. 44:800-802, 1992)

A Tabela 1 mostrou, no estudo comparativo dos pacientes 1 e 2 da presente casuística com os pacientes portadores de disostose acrofrontofacionasal, previamente relatados (RICHIERI-COSTA *et al.*, 1985), concordância na maioria dos sinais clínicos avaliados. Anomalias oculares (microftalmia, coloboma de íris, coloboma de retina, coloboma de nervo óptico, opacificação de córneas) foram sinais observados apenas nos pacientes da presente amostra.

Disostose acrofrontofacionasal, descrita em 1985 por RICHIERI-COSTA *et al.*, caracteriza-se pelo envolvimento do processo frontonasal, acometimento de múltiplos sítios esqueléticos e atraso mental grave. Consangüinidade parental e recorrência na irmandade sugeriram, para esta síndrome, modelo de herança autossômico recessivo. As achados clínicos dos pacientes 1 e 2, da presente casuística, são compatíveis com este diagnóstico. A paciente 1 da presente casuística (previamente descrita por RICHIERI-COSTA *et al.*, 1992) era filha de casal não aparentado e teve um irmão igualmente afetado e o paciente 2, filho de casal consangüíneo e teve uma irmã igualmente afetada. As manifestações clínicas e achados radiológicos dos pacientes portadores da disostose acrofrontofacionasal encontram-se na Tabela 1. Do total de afetados, incluindo os irmãos dos pacientes da presente casuística, 3 são do sexo masculino e 3 do feminino. As anomalias craniofaciais e esqueléticas são muito similares em todos os afetados. Macrostomia e lábios proeminentes foram sinais clínicos observados nos pacientes descritos por RICHIERI-COSTA *et al.* (1985) e ausentes nos pacientes 1 e 2 da presente casuística. Outro achado discordante refere-se às anomalias oculares diversas presentes nos pacientes 1 e 2 da presente casuística (e referidas em seus irmãos) e ausentes nos pacientes de RICHIERI-COSTA *et al.* (1985). Apesar do número reduzido de afetados, a presença de envolvimento ocular em 2 dos 4 afetados sugere que trata-se de um sinal pertencente ao espectro da síndrome. Polisindactilia, presente no caso 1 de RICHIERI-COSTA *et al.* (1985) e ausente nos pacientes 1 e 2 da presente casuística, foi observada na irmã do paciente 2. Hipoplasia genital estava presente somente no paciente 2 da presente casuística. A discordância entre alguns sinais clínicos não descarta a possibilidade destes pacientes apresentarem o mesmo quadro genético e, relatos posteriores poderão esclarecer estes aspectos. Consangüinidade parental e recorrência na irmandade nos pacientes 1 e 2 da presente casuística confirmam, para a disostose acrofrontofacionasal, padrão de herança autossômico recessivo. Risco de 25%, para outros

filhos igualmente afetados, deve ser considerado. Em conclusão, a disostose acrofrontofacionasal é uma condição autossômica recessiva, descrita, até o momento, somente em famílias brasileiras (provenientes de diferentes regiões do Estado de São Paulo) e as manifestações clínicas são resultantes de anomalias do processo frontonasal, sistema nervoso central e múltiplos sítios esqueléticos. O diagnóstico diferencial se faz, principalmente, com a disostose acrofrontofacionasal grave (MIM 201181).

6.1.2. Grupo 2: Pacientes portadores de disostose acrofrontofacionasal grave

Paciente 3: WSB (Figura 3), sexo masculino, nascido em 1987, em regulares condições, de parto normal e a termo, peso 2500 g (P=3), comprimento 46 cm (P=3).

Dados gestacionais e familiares: terceiro filho de casal normal e consanguíneo (F=1/16), mãe IIIG IIIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 26 e 25 anos. Uma irmã normal e uma irmã falecida aos 30 dias (pneumopatia) igualmente afetada.

Antecedentes pessoais e evolução: cirurgias craniofaciais, de extremidades e urológicas; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 11 anos e 5 meses: peso 36 kg (P=50), altura 140 cm (P=25), perímetro cefálico 51 cm (P=3), distância intercantal interna 6.7 cm (P>97), distância intercantal externa 11.5 cm (P>97), fendas palpebrais 3.6 cm (P>50). Microbraquicefalia, craniosinostose, frontal amplo e proeminente, implantação do cabelo rebaixada na linha posterior; fâcies grosseira; hipertelorismo ocular, sobrancelhas arqueadas, largas e escassas; fendas palpebrais amplas com entalhe em terço médio nas pálpebras superiores e cílios escassos no terço interno, nariz largo de base alta e cicatriz em dorso para correção de pregueamento atípico, narinas antevertidas; hipoplasia malar; filtro longo e plano; macrostomia, lábios finos, fissura de palato submucosa; micrognatia com mento sulcado; orelhas pequenas, proeminentes, rodadas posteriormente e de implantação rebaixada; mamilos hipoplásicos, afastados e rebaixados; área linear de hipopigmentação na linha média abaixo do umbigo em direção à região supra-púbica; fosseta sacral, escoliose;

sindactilia de dígitos 3-4 bilateralmente; distância entre os artelhos aumentada, implantação baixa de artelhos 1 e 5; hérnia ínguino-escrotal, ectopia testicular, escroto em cachecol e bífido, hipospadia. Atraso mental (dificuldade de aprendizagem, não alfabetizado). Avaliação oftalmológica: atrofia das papilas ópticas, coloboma de nervo óptico.

Exames complementares:

Ultra-sonografia renal: rim direito hipoplásico, rim esquerdo vicariante.

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: sinostose da sutura lambdóide e diástese da metópica, estruturas encefálicas normais.

Cariótipo: 46, XY.

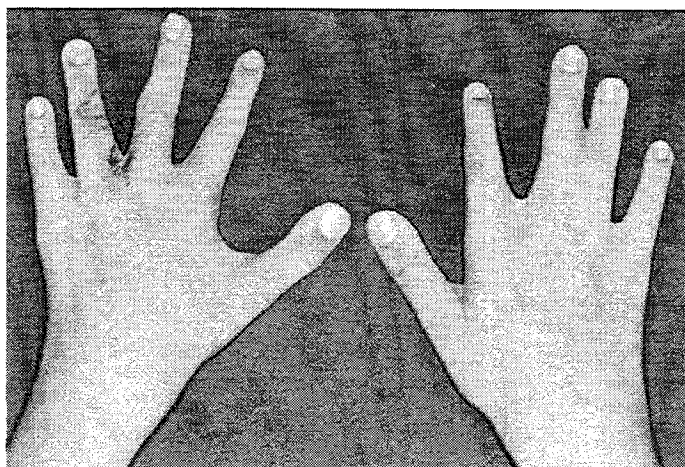


Figura 3. Aspectos clínicos do Paciente 3

Tabela 2: Estudo comparativo do paciente 3 da presente casuística com os pacientes de NAGUIB (1988)

Dados clínicos		Naguib (1988)		Presente casuística
Paciente	Propósito	Irmão 1	Irmão 2	Paciente 3*
Sexo	M	M	M	M
Consangüinidade parental	(1/16)	1/16	(1/16)	1/16
Recorrência na irmandade	+	+	+	+
Cariótipo	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY
Crânio e Face				
Braquicefalia	-	+	-	+
Microcefalia/sinostose lambdóide	-	-	-	+
Frontal amplo	-	-	-	+
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+
Ptose palpebral	-	+	+	-
Entalhe palpebral	-	-	-	-
Sobrancelhas arqueadas/grossas	+	+	+	+
Fendas palpebrais oblíquas para baixo/ampas	-	+	+	+
Proptose	+	-	+	-
Alterações de fundo de olho	+	-	-	+
Nariz de base e ponta largas	+	+	+	+
Sulco nasal mediano	-	-	-	+
Hipoplasia malar	-	-	-	+
Filtro longo	+	-	-	+
Macrostomia	+	-	-	+
Fissura submucosa de palato	-	-	-	+
Micrognatia/mento sulcado	+	-	-	+
Anomalias auriculares	+	+	+	+
Tórax e coluna				
Mamilos hipoplásicos/afastados/rebaixados	-	-	-	+
Escoliose	-	-	-	+
Fosseta sacral	-	-	-	+
Membros				
Polegares/artelhos 1 alargados	+	+	-	+
Sindactilia entre dedos	+	+	+	+
Urogenital				
Hérnia ínguino-escrotal	-	-	-	+
Criptorquidia/escroto bífido	-	-	-	+
Hipospadia/escroto em cachecol	-	+	+	+
Hipoplasia renal	-	-	-	+
Sistema nervoso central				
Atraso mental /baixo rendimento escolar	-	+	-	+

Legenda: +: sinal presente; -:sinal ausente; M: sexo masculino; F: sexo feminino.

* Publicado por RICHIERI-COSTA *et al.* (Am. J. Med. Genet. 33:121-124, 1989)

A Tabela 2 mostra os sinais clínicos do paciente 3 da presente casuística com as dos pacientes de NAGUIB (1988). Aproximadamente 70% dos sinais avaliados foram concordantes. Microcefalia, craniosinostose, entalhe palpebral, sulco nasal atípico, fissura submucosa, entre outros, presentes no paciente 3 não foram relatados por NAGUIB (1988).

O paciente 3 da presente casuística, um menino filho de casal consanguíneo, foi previamente relatado por RICHIERI-COSTA *et al.*(1989) como portador de um conjunto de anomalias relacionadas à linha média facial, sistema urogenital e esqueleto apendicular. Os autores sugeriram tratar-se de uma nova síndrome de etiologia recessiva. Posteriormente, TEEBI (1992), comentou que os pacientes de NAGUIB (1988) apresentavam quadro clínico similar e que os achados discordantes, e presentes somente no paciente de RICHIERI-COSTA *et al.*(1989), poderiam representar uma forma mais grave da condição. Reavaliação deste paciente aos 11 anos e 5 meses mostrou um agravamento fenotípico e sinais adicionais aos previamente descritos, tais como: sinostose das suturas lambdóides, hipoplasia malar, macrostomia, fissura de palato submucosa, hipoplasia, afastamento e rebaixamento mamilar, escoliose, hérnia ínguido-escrotal, ectopia testicular, hipoplasia renal à direita, atrofia das papilas ópticas, coloboma de nervo óptico e atraso mental. Excetuando-se as alterações oftalmológicas, os demais sinais adicionais não foram observados nos pacientes de NAGUIB (1988) (Tabela 2). Embora haja concordância em, aproximadamente, 70% das manifestações clínicas, a aparência facial do paciente 3, da presente casuística, difere muito da dos pacientes de NAGUIB (1988). Por outro lado existe similaridade na aparência facial destes com os portadores da síndrome hipertelorismo Teebi (MIM 145420). Considerando que a disostose acrofrontofacial grave se encontra em fase inicial de delineamento, somente novos relatos irão elucidar se os pacientes acima referidos apresentam uma condição única com acentuada variabilidade clínica ou, então, duas condições distintas. O diagnóstico diferencial da disostose acrofrontofacial grave deve ser feito, principalmente, com as seguintes condições: disostose acrofrontofacial (MIM201180) que cursa com acometimento de múltiplos sítios esqueléticos e grave atraso mental; síndrome hipertelorismo Teebi (MIM 145420) que é de etiologia autossômica dominante e apresenta quadro mais leve; síndrome recentemente descrita por GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA (1999), de etiologia desconhecida, que cursa com displasia frontonasal associada à macrobléfaro, colobomas palpebrais, anomalias auriculares, macrostomia, atraso

mental e anomalias estruturais do sistema nervoso central Para a disostose acrofrontofacial grave, risco de 25%, para outros filhos igualmente afetados, deve ser considerado.

6.1.3. Grupo 3: Pacientes portadores de síndrome hipertelorismo Teebi

Paciente 4: AMDT (Figura 4), sexo masculino, nascido em 1975, em regulares condições, de parto normal e a termo, peso 4850 g ($P>97$), comprimento 55 cm ($P>97$).

Dados gestacionais e antecedentes familiares: décimo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe XIIG XP IIA. Os abortamentos foram de primeiro trimestre e sem causa aparente. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 36 e 38 anos. Casos similares nos familiares foram negados.

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 16 anos: peso 44,5 kg ($P<3$), altura 165 cm ($10<P<25$), perímetro cefálico 53 cm ($P=3$), distância intercantal interna 4.5 cm ($P>97$), distância intercantal externa 11.2 cm ($P>97$), rimas oculares 3.8 cm ($P>50$). Déficit ponderal, microbraquicefalia, frontal e pontes supra-orbitárias proeminentes, implantação do cabelo em V na fronte e rebaixada na linha posterior; sobrancelhas arqueadas, largas e escassas nas laterais externas; hipertelorismo ocular, ptose palpebral bilateral, fendas palpebrais amplas e oblíquas para baixo; nariz largo, de base alta, ponta alargada e narinas antevertidas; hipoplasia malar; filtro longo; apinhamento dentário, úvula larga; mento sulcado; orelhas pequenas, proeminentes e de implantação rebaixada; pescoço largo, pterígeo bilateral; mamilos hipoplásicos, assimetria torácica, pectus excavatum, escoliose, clavículas verticalizadas, omoplatas proeminentes, genitais normais. Inteligência normal.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, verticalização das clavículas, escoliose; metacarpeanos dos raios 1 retangulares e encurtados, falanges retangulares e encurtadas, hipoplasia das epífises dos metacarpeanos 1, epífises das falanges rarefeitas e alteradas em sua forma; hipoplasia das falanges distais dos artelhos.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: assimetria da calota craniana com achatamento occipito-parietal; estruturas intracranianas normais.

Cariótipo: 46, XY.

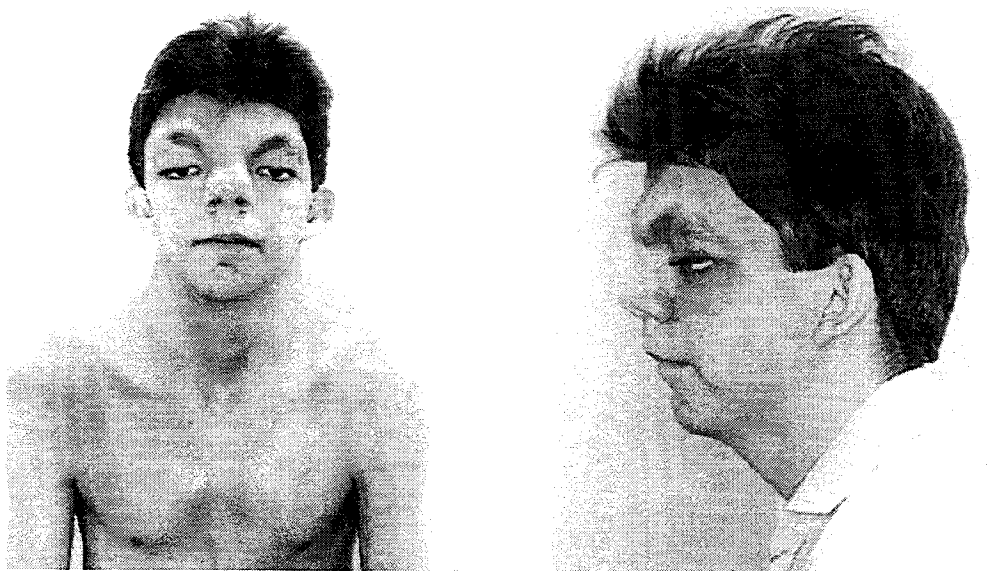


Figura 4. Aspectos clínicos do Paciente 4

Paciente 5: DBOF (Figura 5), sexo masculino, nascido em 1980, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 4250 g (P=90), comprimento 52 cm (P=75).

Dados gestacionais e antecedentes familiares: quinto filho de casal normal e não consanguíneo, mãe VIIG VIIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 24 e 34 anos. Casos similares nos familiares foram negados.

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 18 anos: peso 50 kg (P=3), altura 164 cm (P=3), perímetro cefálico 53 cm (P=2), distância intercantal interna 3.8 cm (P>97), distância intercantal externa 9.5 cm (P>97), rimas oculares 3.0 cm (P>50). Déficit pômbero-estatural, microbraquicefalia, frontal e pontes supra-orbitárias proeminentes, implantação do cabelo rebaixada na linha posterior; sobrancelhas arqueadas, largas e escassas nas laterais externas; hipertelorismo ocular, ptose palpebral bilateral, fendas palpebrais amplas e oblíquas para baixo; nariz largo e de base alta; hipoplasia malar; mento sulcado; orelhas pequenas, anômalas em sua forma, rodadas posteriormente e de implantação rebaixada; mamilos de implantação baixa e afastados, clavículas verticalizadas, omoplatas proeminentes; escroto em cachecol. Inteligência normal.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: estruturas intracranianas normais.

Cariótipo: 46,XY.

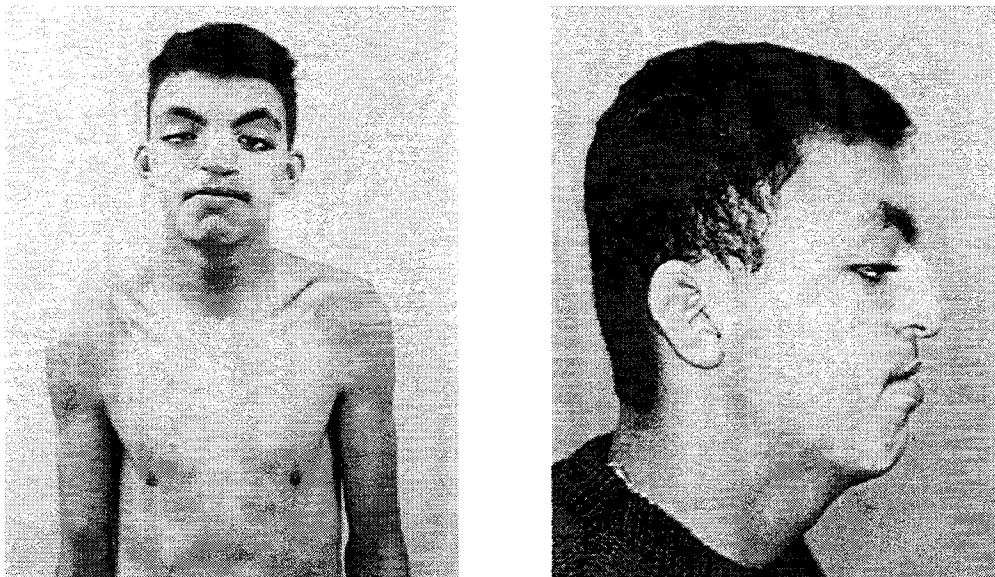


Figura 5. Aspectos clínicos do Paciente 5

Tabela 3: Estudo comparativo dos pacientes 4 e 5 da presente casuística com os pacientes portadores de síndrome de hipertelorismo Teebi relatados em literatura.

Dados clínicos	Pacientes da literatura* +/total avaliado	Presente casuística	
		Paciente 4	Paciente 5
Paciente			
Sexo	4M;8F	M	M
Crânio e Face			
Braquicefalia	3/12	+	+
Frontal amplo	12/12	+	+
Implantação anômala do cabelo na fronte	7/12	+	+
Hipertelorismo ocular	12/12	+	+
Sobrelhas grossas/arqueadas	11/11	+	+
Ptose palpebral	8/11	+	+
Fendas palpebrais oblíquas para baixo	6/10	+	+
Fendas palpebrais amplas	9/9	+	+
Nariz de base larga	9/11	+	+
Hipoplasia maxilar/malar	8/12	+	+
Filtro longo	9/11	+	-
Lábio superior fino	10/11	+	+
Fissura lateral de lábio e palato/úvula larga	0/12	-/+	+/-
Prognatismo	6/8	-	+
Micrognatia/mento sulcado	NR	+/+	-/+
Anomalias auriculares	5/8	+	+
Tórax e coluna			
Anomalias de mamilo	1/2	+	+
Clavículas verticalizadas/omoplatas proeminentes	NR	+	+
Pectus excavatum	1/10	+	-
Membros			
Mãos pequenas e largas/braquidactilia	10/11	-/+	-
Camptodactilia	1/11	-	+
Clinodactilia do 5º dígito	6/11	-	+
Pé largo/artelhos largos distalmente	5/11	-	-
Pregas interdigitais proeminentes	8/11	-	-
Genital			
Leve aumento do clítoris	1/7		
Escroto em cachecol	4/4 **	-	+
Outros			
Pescoço largo/pterígeo bilateral	NR	+	-
Anomalia umbilical	6/11	-	-
Defeito cardíaco	4/4	-	-
Hipoplasia de cerebelo	1/12	-	-

Legenda: +: sinal presente; -: sinal ausente; M: sexo masculino; F: sexo feminino; NR: não referido.

* TEEBI, 1987; STRATTON, 1991; TORIELLO & DELP, 1994; TSUKAHARA *et al.*, 1995; NAKAGAWA *et al.*, 1998

** Paciente de NAKAGAWA *et al.* (1998): escroto em cachecol, micropênis, escroto bífido e criptorquidia.

A Tabela 3 mostra que a maioria dos sinais presentes nos pacientes 4 e 5 da presente casuística é concordante com os dos portadores de síndrome hipertelorismo de Teebi. Fissura de lábio e palato, mento atípico e anomalias de cintura escapular foram achados adicionais nos pacientes da presente casuística.

Síndrome hipertelorismo Teebi é uma condição autossômica dominante rara primeiramente relatada por TEEBI (1987) em indivíduos, de 4 gerações, de uma família árabe. Transmissão homem a homem foi observada e os sexos eram igualmente afetados. Casos similares foram relatados posteriormente (STRATTON, 1991; TORIELLO & DELP, 1994; TSUKAHARA, 1995; NAKAGAWA *et al.*, 1998). Achados comuns incluem: hipertelorismo, frontal amplo, implantação em V do cabelo na fronte, sobrancelhas grossas e arqueadas, ptose palpebral, fendas palpebrais amplas e oblíquas para baixo, nariz de base larga, filtro longo, lábio superior fino, anomalias auriculares menores e braquiclinodactilia. Escroto em cachecol foi observado em todos os portadores do sexo masculino. Achados recentes, como defeitos cardíacos, sugerem que o espectro fenotípico desta condição é maior do que o inicialmente relatado. Os pacientes 4 e 5, da presente casuística, apresentam a maioria das manifestações clínicas previamente descritas (Tabela 3). Braquicefalia, anomalias de mamilo e pectus excavatum, presentes nos pacientes 4 e 5, foram achados menos frequentes nos relatos anteriores e, pregas interdigitais proeminentes e anomalias umbilicais, manifestações comuns na síndrome hipertelorismo Teebi, não foram observados nos pacientes da presente casuística. Fissura de lábio e palato, úvula larga, mento atípico e anomalias de cintura escapular, presentes nos pacientes 4 e 5, são achados adicionais e podem, ou não, pertencer ao espectro clínico da síndrome hipertelorismo Teebi. Embora haja concordância de sinais clínicos entre os pacientes previamente relatados, a aparência facial dos pacientes descritos por TSUKAHARA (1995) e NAKAGAWA *et al.* (1998) difere da dos pacientes relatados por TEEBI (1987), STRATTON (1991) e TORIELLO & DELP (1994). O padrão de alteração genital do paciente de NAKAGAWA *et al.* (1998) não foi observado em nenhum outro paciente com a síndrome hipertelorismo Teebi. Como o número de pacientes descritos ainda é pequeno (14 pacientes incluindo os da presente casuística), novos casos são necessários para definir o espectro fenotípico desta síndrome. Padrão de herança autossômico dominante ficou evidente pelos relatos familiares (TEEBI, 1987; STRATTON, 1991; TORIELLO & DELP, 1994) e, para os pacientes 4 e 5, cujos pais

são fenotipicamente normais, o quadro clínico, provavelmente, foi decorrente de mutação nova. Assim sendo, o risco do casal para outros filhos igualmente afetados é desprezível e, para os portadores da síndrome, o risco para filhos afetados é da ordem de 50%.

6.1.4. Grupo 4: Pacientes portadores de displasia frontonasal, macrobléfaro, colobomas palpebrais, anomalias auriculares, macrostomia, atraso mental e anomalias estruturais do sistema nervoso central

Paciente 6: CA (Figura 6a-b), sexo feminino, nascida em 1990, em más condições (apgar 2 e 4), de parto cesáreo e a termo, peso 2300 g ($P < 3$), comprimento 43 cm ($P < 3$).

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. As idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 31 e 35 anos. Exames ultra-sonográficos realizados entre a 22^a e 24^a semana de gestação mostraram lesão cística septada na região retro-cervical compatível com higroma cístico e imagem facial sugestiva de fissura de lábio e palato. Irmã da paciente e demais familiares foram relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: broncopneumonia aspirativa e hipocalcemia nos primeiros dias de vida; queiloplastia; palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psicomotoras.

Exame físico aos 5 meses: peso 5230 g ($P < 3$), comprimento 59.5 cm ($P < 3$), perímetro cefálico 41.0 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 3.6 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 8.5 cm ($P > 97$), rimas oculares 3.0 cm ($P > 50$), mãos 7.0 cm ($3 < P < 25$), dedo médio direito e esquerdo 3.0 cm ($3 < P < 25$). Déficit de crescimento, plagiocefalia, área de hipoplasia tegumentar na região frontal, cabelos de implantação rebaixada na linha posterior, frontal amplo; fácies grosseiro; hipertelorismo ocular, região peri-orbitária edemaciada; sobrancelhas arqueadas; fendas palpebrais amplas e orientadas para baixo, pequeno entalhe em terço interno da pálpebra superior direita, cílios ausentes nos terços internos, ectrópio, lagofthalmia; nariz largo, alto e com a ponta sulcada na região mediana;

hipoplasia malar; filtro longo e plano; macrostomia, lábios proeminentes, fissura unilateral de lábio e palato; hipoplasia mandibular com mento sulcado horizontalmente na região superior e verticalmente nas laterais; orelhas grosseiras e anômalas com implantação rebaixada e rotação posterior, trágus e anti-trágus comprimidos sobre a concha e entalhe em lóbulo direito; pescoço curto, pterígeo bilateral e redundância de pele na região posterior; ombros estreitos; hérnia umbilical; mãos pequenas e polegares alargados, háluces alargados; hipoplasia genital; hipotonia, aquisições neuro-psico-motoras atrasadas. Aos 9 anos: sinostose coronal; hiperplasia gengival, apinhamento dentário; mamilos hipoplásicos, pterígeo axilar, acentuada cifoescoliose e pectus excavatum; atraso neuro-psico-motor grave (marcha incoordenada e adquirida aos 7 anos; compreende ordens simples, emite sons sem significado).

Exames complementares:

Ecocardiograma: normal

Uretrocistografia miccional: refluxo vésico-ureteral grau IV à esquerda.

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, falha óssea maxilar; verticalização das clavículas, hipoplasia da omoplata e processo coracóide; vértebras cervicais anormalmente modeladas, hipoplasia do processo espinhoso da 1ª vértebra cervical, escoliose torácica, 8ª vértebra torácica anormalmente modelada; metacarpos cilíndricos e falanges cônicas dos dígitos 2-5 bilateralmente, falange proximal dos dígitos 1 largas e cilíndricas, falange distal dos dígitos 1 bífida à direita e duplicada à esquerda (Figura 6c); artelhos largos bilateralmente.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: plagiocefalia, atrofia cortical difusa, fissura inter-hemisférica e 3º ventrículo alargados, assimetria dos hemisférios e dos cornos posteriores dos ventrículos laterais, agenesia de corpo caloso (Figura 6d-e).

Cariótipo: 46, XX.

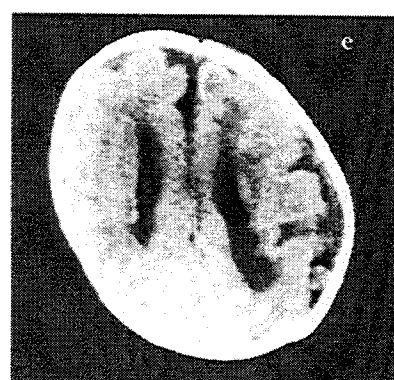
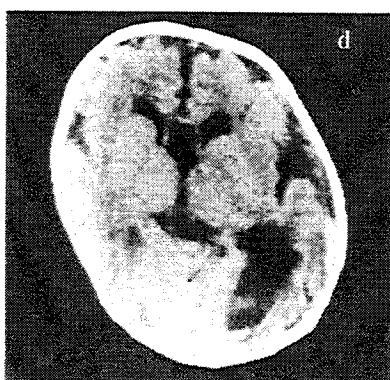
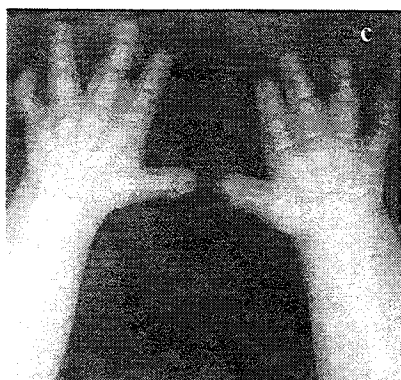


Figura 6: Aspectos clínicos (a-b), raio X das mãos (c) e TCCE (d-e) da Paciente 6

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Paciente 7: APB (Figura 7a-b), sexo feminino, nascida em 1995, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3680 g (P=75), comprimento 49 cm (P=25).

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 26 e 29 anos. Irmã da paciente e demais familiares foram relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: convulsão, atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 2 anos e 4 meses: peso 11,6 kg (P=10), altura 86 cm (P=25), perímetro cefálico 50.0 cm (P=50). Braqui-acrocefalia, sinostose coronal, frontal amplo com depressão mediana estendendo-se até a base nasal, cabelos secos e ralos e de implantação rebaixada na linha posterior; fâcies grosseiro; hipertelorismo ocular, região peri-orbitária edemaciada; sobrancelhas arqueadas e escassas; fendas palpebrais amplas e orientadas para baixo, com múltiplos colobomas e cílios escassos, ectrópio, lagofthalmia; nariz largo de base alta, ponta achatada e larga, columela larga e narinas antevertidas; filtro longo e plano; macrostomia, lábio superior fino e com entalhe mediano, lábio inferior proeminente, hiperpalasia gengival, dentes cônicos, fissura de palato submucosa e úvula bífida; micrognatia com mento sulcado horizontalmente na região superior e verticalmente nas laterais; orelhas grosseiras e anômalas com implantação rebaixada e rotação posterior, hélices espessos, lóbulos espessos e fendidos, anti-tráagus proeminentes, concha pequena, sulcos pré-auriculares à direita; mamilos hipoplásicos e afastados, hérnia umbilical; escoliose tóraco-lombar, metatarso varo, implantação rebaixada dos háluces, clinodactilia dos artelhos 4 e 5. Hipotonia, aquisições motoras e de linguagem atrasadas (não anda; fala poucas palavras). Avaliação oftalmológica: alteração de epitélio pigmentar, ceratite por exposição. Avaliação cardiológica normal.

Exames complementares:

Ultra-sonografia renal: normal.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: sinostose coronal, heterotopia de substância cinzenta periventricular, anomalia de Dandy Walker, paralelismo dos ventrículos laterais com dilatação e alteração da forma dos cornos frontais sugerindo agenesia de corpo caloso (Figura 7c-d).

Cariótipo: 46, XX.

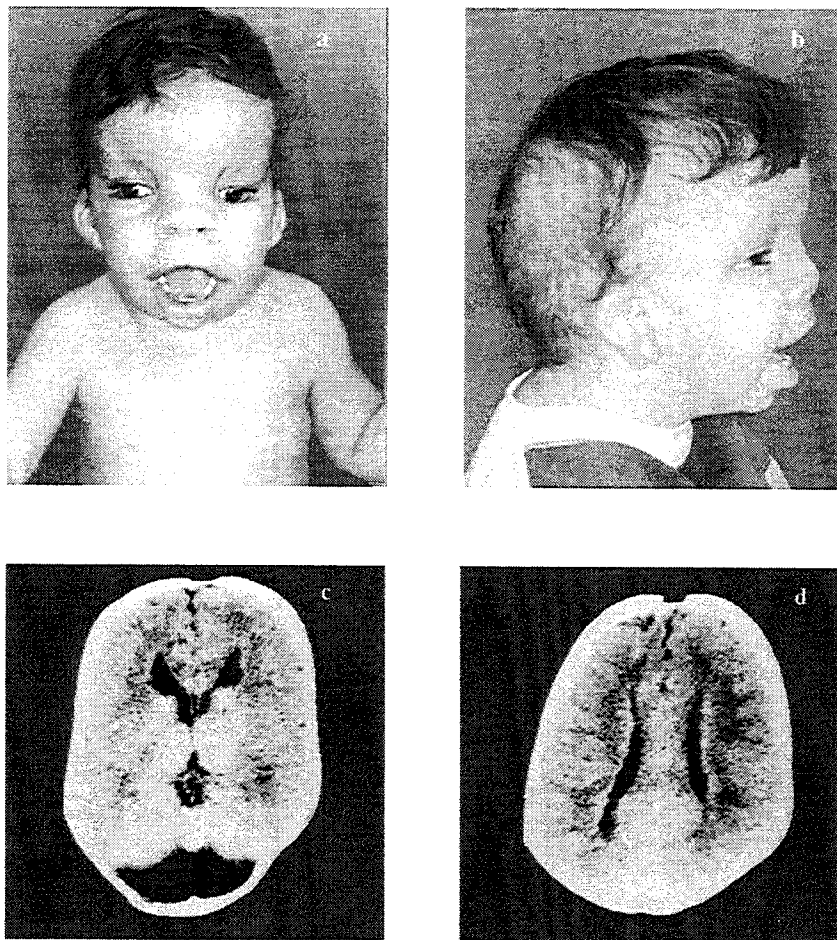


Figura 7. Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) da Paciente 7

Paciente 8: MPD (Figura 8a-b), sexo masculino, nascido em 1991, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3500 g (P=50), comprimento 50 cm (P=25).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe III G III P. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 22 e 37 anos. Irmãos e demais familiares foram relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: correção de fissura nasal, correção de sinostose coronal, atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 8 anos: peso 22,4 kg (P=25), altura 86 cm (P=25), perímetro cefálico 50.0 cm (P<50). Braquicefalia, sinostose coronal, frontal amplo, implantação do cabelo em V na frente e rebaixada na linha posterior; fácies grosseiro; hipertelorismo ocular, leucoma; região peri-orbitária edemaciada; sobrancelhas arqueadas; fendas palpebrais amplas e orientadas para baixo, com múltiplos colobomas e cílios escassos, ectrópio, lagofthalmia; nariz largo de base alta, narinas antevertidas e cicatriz cirúrgica em dorso; filtro longo e plano; macrostomia, lábios proeminentes, entalhe mediano de lábio superior e alvéolo, palato alto, hiperplasia gengival, apinhamento dentário; micrognatia com mento sulcado horizontalmente na região superior e verticalmente nas laterais; orelhas grosseiras e anômalas com implantação rebaixada e rotação posterior, hélices e anti-hélices simplificados, lóbulo espessos e fendidos, sulco em lóbulo esquerdo, concha pequena; mamilos hipoplásicos, pectus excavatum, escoliose, hérnia umbilical e inguinal; mãos e pés pequenos, braquidactilia de dígitos 5; háluces alargados e artelhos 5 encurtados. Atraso neuro-psico-motor (marcha independente e início da linguagem aos 4 anos; não alfabetizado)

Exames complementares:

Avaliação radiológica: falange média dos dígitos 5 anômalas, háluces largos.

Ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: hipoplasia do terço posterior do corpo e do esplênio do corpo caloso, massa cística envolvendo a glândula pineal (Figura 8c-d).

Cariótipo: 46, XY.

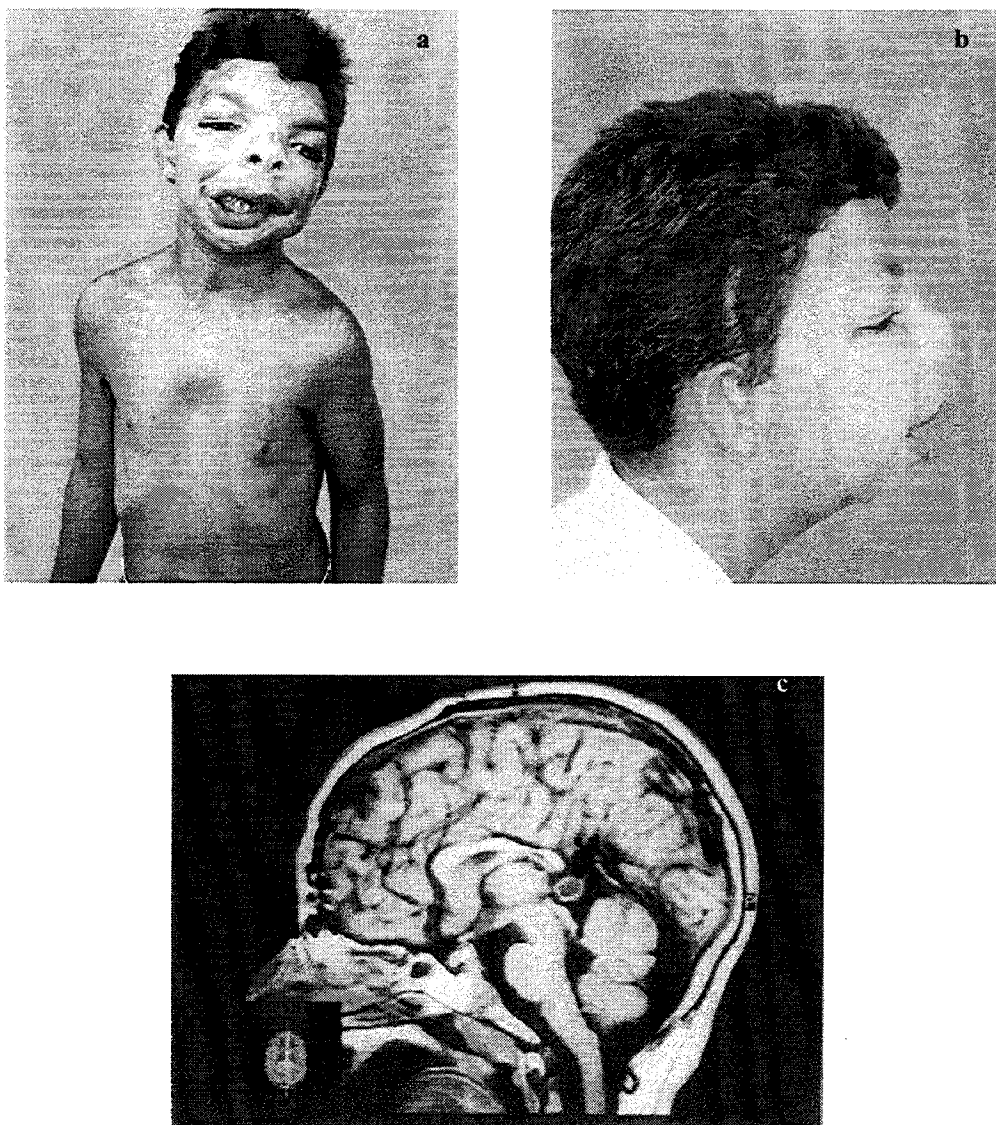


Figura 8. Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c) do Paciente 8

Tabela 4: Dados clínicos dos pacientes 6, 7, e 8, da presente casuística, e do paciente de MASUNO *et al.* (2000)

Dados clínicos	Masuno <i>et al.</i> (2000)	Presente casuística		
Paciente		Paciente 6*	Paciente 7**	Paciente 8
Sexo	F	F	F	M
Cariótipo	46,XX	46,XX	46,XX	46,XY
Crânio e Face				
Braquicefalia/sinostose coronal	+/+	+/+	+/+	+/+
Fácies grosseira	+	+	+	+
Frontal amplo	+	+	+	+
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+
Sobrancelhas arqueadas/esparsas	+	+	+	+
Edema peri-orbitário	+	+	+	+
Macrobléfaro	+	+	+	+
Colobomas palpebrais	+	+	+	+
Ectrópio/lagofthalmia	+	+	+	+
Alterações de fundo de olho	+	-	-	+
Nariz de base e ponta largas/sulco mediano	+/-	+/+	+/-	+/+
Filtro longo e plano	+	+	+	+
Macrostomia	+	+	+	+
Fissura de lábio e palato	-	FLP	FSP	-
Entalhe mediano de lábio superior	-	-	+	+
Palato alto/estreito	+	-	-	+
Hiperplasia gengival	-	+	+	+
Anomalias dentárias	+	+	+	+
Mento pequeno e sulcado	+	+	+	+
Anomalias auriculares/lóbulos c/fenda ou entalhes	+	+	+	+
Tórax e coluna				
Ombros estreitos	-	+	-	-
Mamilos hipoplásicos	-	+	+	+
Pectus excavatum	-	+	-	+
Escoliose	-	+	-	+
Membros				
Prega palmar única	+	-	-	-
Mãos pequenas	+	-	-	+
Braquidactilia	+	-	-	+
Camptodactilia 5 ^{os} dígitos	+	-	-	-
Metacarpos curtos	+	-	-	-
Bifurcação/duplicação falange distal dos polegares	+	+	-	-
Anomalias de falanges de dedos/artelhos	+	+	+	+
Pés pequenos/metatarso varo	-/-	-/-	-/+	+/-
Urogenital				
Refluxo vésico ureteral	+	+	-	-
Seio urogenital	+	-	-	-
Sistema nervoso central				
Convulsão	-	-	+	-
Atraso neuro-psico-motor	+	+	+	+
Heterotopia de substância cinzenta	-	-	+	-
Agnesia/hipoplasia corpo caloso	+	+	+	+

Legenda: +: sinal presente; -: sinal ausente; M: sexo masculino; F: sexo feminino; FLP: fissura de lábio e palato; FSP: fissura submucosa de palato.

* Publicado por GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA (Am. J. Med. Genet. 43:938-941, 1992) como síndrome acrocalosal

** Publicado por GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA (Clin. Dysmorphol. 8:1-4, 1999)

Na Tabela 4 comparou-se as manifestações clínicas dos pacientes 6, 7 e 8, da presente casuística, com as do paciente de MASUNO *et al.* (2000). Os sinais clínicos foram concordantes em sua maioria. Sinais como fissura de lábio e/ou de palato, lateral ou mediana, hiperplasia gengival e hipoplasia dos mamilos não foram descritos no paciente de MASUNO *et al.* (2000) e anomalias de cintura escapular, foi observado somente na paciente 6 da presente casuística.

A condição clínica caracterizada por displasia frontonasal, macrobléfaro, colobomas palpebrais, anomalias auriculares, macrostomia, atraso mental e anomalias do sistema nervoso central foi descrita por GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA (1999) ao relatarem sobre uma menina (paciente 7 da presente casuística), filha de pais normais e não aparentados e portadora do conjunto de anomalias acima. Os autores sugeriram tratar-se de uma condição nova e de etiologia desconhecida. Recentemente, MASUNO *et al.* (2000) relataram sobre uma paciente com achados similares que apresentava, como sinais adicionais, anomalias urogenitais e polegares bífidos. A Tabela 4 mostra os dados clínicos dos pacientes 6, 7 e 8, da presente casuística, e da paciente descrita por MASUNO *et al.* (2000). Consangüinidade parental, recorrência familiar e alterações citogenéticas não estavam presentes. Os sinais cardinais da síndrome foram observados em todos os pacientes. Fissura de lábio e/ou de palato e hiperplasia gengival, foram sinais ausentes na paciente descrita por MASUNO *et al.* (2000). A paciente 6, da presente casuística, apresentava fissura bilateral de lábio e palato; a paciente 7, fissura de palato submucosa e entalhe mediano de lábio superior e o paciente 8, entalhe mediano de lábio superior. A paciente 6, da presente casuística, foi previamente relatada como portadora de uma forma grave da síndrome acrocalosal (MIM 200990) (GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA, 1992), condição autossômica recessiva, de grande variabilidade clínica inter e intrafamiliar, que cursa com hipertelorismo ocular, anomalia estrutural de corpo caloso, polidactilia pré/pós axial e atraso mental. Nesta ocasião, os autores comentaram que alguns dos sinais clínicos como hipotonia, redundância de pele na região cervical, pálpebras amplas, micrognatia, padrão de anomalias auriculares, entre outros, poderiam ter como causa a sequência hipotonia-linfedema (OPITZ, 1986), com conseqüente agravamento do fenótipo facial. Displasia frontonasal, presente na paciente, foi considerada como pertencente ao espectro da síndrome acrocalosal (MIM 200990). Reavaliação fenotípica desta paciente, mostrou que, na

realidade, sua aparência facial e anomalias associadas são similares aos pacientes 7 e 8 da presente casuística e que, ao invés de síndrome acrocalosal (MIM 200990), ela é portadora da presente condição. O seguimento clínico mostrou um agravamento fenotípico, principalmente relacionado ao esqueleto (coluna vertebral e cintura escapular), com acentuação do pterígeo cervical e axilar. É possível que o higroma cístico (detectado durante a gestação) tenha relação com este agravamento do fenótipo. Anomalias urinárias e falanges distais bífidas dos polegares, sinais presentes nesta paciente e ausentes nos pacientes 7 e 8 da presente casuística, foram descritos na paciente de MASUNO *et al.* (2000). Comprometimento grave de linguagem foi observado tanto na paciente 6 da presente casuística quanto na paciente de MASUNO *et al.* (2000). Ambas, aos 8 anos, compreendiam ordens simples e emitiam sons sem significado. A similaridade facial e a concordância de sinais clínicos entre os pacientes 6, 7, 8 (presente casuística) e a paciente de MASUNO *et al.* (2000), sugerem que todos sejam portadores de uma mesma síndrome de etiologia ainda desconhecida. Esta condição apresenta sinais clínicos compatíveis com o diagnóstico de displasia frontonasal associado a um conjunto de anomalias usualmente relacionadas a outras condições. Os achados clínicos relacionados ao processo frontonasal assim como envolvimento de linha média do sistema nervoso central, na presente condição, são encontrados no grupo das displasias frontonasais. Os sinais clínicos oculares e orais, em condições como: síndrome Barber-Say (MIM 209885), abléfaro-macrostomia (MIM 200110), bléfaro-queilo-dental (MIM 119580) e disostose mandibulofacial com macrobléfaro e macrostomia (MIM 602562). Atualmente as síndromes Barber-Say (MIM 209885) e abléfaro-macrostomia (MIM 200110) são consideradas como entidade única e, a presença de hipertricose e ausência de displasia frontonasal e de atrofia de pele as diferenciam da presente condição. Envolvimento ectodérmico, ectrópio e fissura lateral de lábio e palato são sinais cardinais da síndrome bléfaro-queilo-dental (MIM 119580). Embora ectrópio tenha sido observado nos pacientes 6, 7 e 8 da presente casuística, a aparência facial e o quadro clínico, como um todo, diferenciam as duas condições. Na disostose mandibulofacial com macrobléfaro e macrostomia (MIM 602562), a ausência de envolvimento frontonasal e o padrão de anomalias do primeiro arco branquial a distinguem da presente condição. Dentro do grupo das displasias frontonasais, a displasia acrofrontofacionasal grave (MIM 201181) tem os seguintes achados em comum com os

pacientes 6, 7 e 8 da presente casuística: envolvimento frontonasal, fissuras palpebrais amplas e com colobomas, padrão de anomalias auriculares, fissura de palato, envolvimento do mento e atraso mental. Entretanto, a ausência de anomalias estruturais do sistema nervoso central e o padrão de anomalias de extremidades e de genitais a diferem da presente condição. Achados comuns entre a presente condição e a displasia frontofacionasal (MIM 229400) incluem envolvimento frontonasal e colobomas palpebrais, porém, o envolvimento da face, olho e nariz, nesta síndrome, é muito mais acentuado e, atraso mental não foi observado. Na displasia oculoauriculovertebral (MIM 601452), embora haja defeitos de linha média craniofacial, a sua associação a anomalias de arcos branquiais permite a diferenciação entre as duas condições. Outra condição, dentro do espectro da displasia frontonasal, considerada no diagnóstico diferencial foi a descrita por LOPES *et al.* (1997) ao relatarem sobre um paciente portador de displasia frontonasal associada à craniosinostose, anomalias oculares e grave atraso mental. Neste caso a distinção se faz, principalmente, pelos diferentes achados faciais e cerebrais. GUERRINI & DOBYNS (1998) descreveram 2 pacientes, não aparentados, que apresentavam heterotopia periventricular nodular bilateral associado a displasia frontonasal e atraso mental. Apesar de heterotopia estar presente na paciente 7 da presente casuística, a aparência facial e os demais sinais clínicos diferem dos observados nos pacientes descritos por GUERRINI & DOBYNS (1998). Da mesma forma, o paciente relatado por SLANEY *et al.* (1999), apresentava heterotopia de substância cinzenta e alguns sinais sobrepostos aos pacientes 6, 7, e 8 da presente casuística, mas os achados faciais eram mais leves e apresentava encurtamento de membros. Recentemente, LYNCH *et al.* (2000) relatou sobre 2 meninos, não aparentados, que apresentavam aspecto facial similar aos pacientes 6, 7 e 8 da presente casuística, porém, a avaliação cerebral, por imagem, mostrou anomalias morfológicas similares às dos portadores de mucopolissacaridoses.

Em conclusão, os pacientes 6, 7 e 8 da presente casuística e o paciente relatado por Masuno *et al.* (2000) apresentam a mesma condição clínica, cuja etiologia é ainda desconhecida.

6.1.5. Grupo 5: Pacientes portadores de displasia frontofacionasal

Paciente 9: DML (Figura 9), sexo feminino, nascida em 1989, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3450 g ($50 < P < 75$) e comprimento 50 cm ($P = 50$).

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal normal e não consanguíneo, mãe IVG IIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 17 e 22 anos. Casos similares nos familiares foram negados.

Antecedentes pessoais e evolução: exérese de dermóide da região frontal esquerda; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 4 anos e 6 meses: peso 18 kg ($P = 75$), altura 104 cm ($P = 50$), perímetro cefálico 48.5 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 4.6 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.6 cm ($P > 97$). Assimetria facial, frontal amplo e assimétrico (evidência de fissura Tessier 12 à esquerda e 13 à direita), cabelos de implantação anômala na linha anterior, sobrancelhas esparsas no terço interno bilateralmente; hipertelorismo ocular, telecanto, fendas palpebrais em S e oblíquas para baixo; nariz assimétrico com base alargada e deformidade de asa nasal esquerda (Tessier 2), hipoplasia malar. Desenvolvimento normal para a idade.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: deformidade dos ossos da calota craniana, falha óssea frontal (Tessier 14), assimetria de hemisférios cerebrais, lipoma e agenesia de corpo caloso.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE



Figura 9. Aspectos clínicos da Paciente 9

Paciente 10: FAP (Figura 10), sexo feminino, nascida em 1983, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 2950 g (P=10).

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal normal e consanguíneo (F=1/16), mãe IIG IIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 25 e 26 anos. Casos similares nos familiares foram negados.

Antecedentes pessoais e evolução: exérese de dermóide da região frontal esquerda, queiloplastia, palatoplastia; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 7 anos e 6 meses: peso 30 kg (P=90), altura 130 cm (P=90), perímetro cefálico 54 cm (P=98), distância intercantal interna 5.4 cm (P>97), distância intercantal externa 9.2 cm (P>97). Assimetria facial, frontal amplo e assimétrico (evidência de fissura Tessier 10 e 11 à esquerda), cabelos de implantação anômala na linha anterior, sobrancelhas esparsas no terço interno à direita e ausentes no terço interno à esquerda;

hipertelorismo ocular, telecanto; fendas palpebrais em S e oblíquas para baixo; blefarofimose, ptose, lagofalmia, coloboma palpebral, microftalmia, microcórnea, coloboma de íris à esquerda; nariz assimétrico com base alargada e deformidade de asa nasal esquerda (Tessier 2), estenose de ducto lacrimal, hipoplasia malar, fissura unilateral de lábio e palato. Inteligência normal.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: assimetria dos ventrículos laterais, encefalocele occipital.

Cariótipo: 46,XX.



Figura 10. Aspectos clínicos da Paciente 10

Paciente 11: YSS (Figura 11a-b), sexo feminino, nascida em 1999, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 2740 g (P=10) e comprimento 47 cm (P=10).

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal normal e consanguíneo (F=1/64), mãe IIG IIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 19 e 21 anos. Casos similares nos familiares foram negados

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras adequadas.

Exame físico aos 13 meses: peso 8,5 kg (P=3), altura 74 cm (P=25), perímetro cefálico 48 cm (P=50), distância intercantal interna 3.1 cm (P>97). Assimetria facial, frontal amplo, assimétrico, com depressão óssea na parte superior e protuberância na região mediana e para-mediana esquerda, de consistência fibro-elástica, que se estende até o dorso nasal (evidência de fissura Tessier 14), sobrancelhas esparsas no terço interno bilateralmente; hipertelorismo ocular, telecanto, fendas palpebrais em S; distopia do canto medial da pálpebra, microftalmia e dermóide epibulbar à esquerda; estenose de ducto lacrimal, nariz de ponta bífida (Tessier 0), narinas assimétricas e apêndice cutâneo projetando-se da narina esquerda; entalhe para-mediano esquerdo em lábio superior com pequeno apêndice em sua porção intra-oral (fissura oro-naso-ocular frustra – Tessier 3), fissura mediana incompleta de lábio superior (Tessier 0); hipoplasia malar. Desenvolvimento adequado para a idade.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada e ressonância magnética crânio-encefálica: olho esquerdo de dimensões reduzidas, lipoma frontal para-mediano esquerdo (extra-craniana), infusão subdural, atrofia cortical, lipoma pericalosal anterior, corpo caloso com sua porção anterior rebaixada e corpo e joelho, hipoplásicos (Figura 11c-d).

Cariótipo: 46, XX.

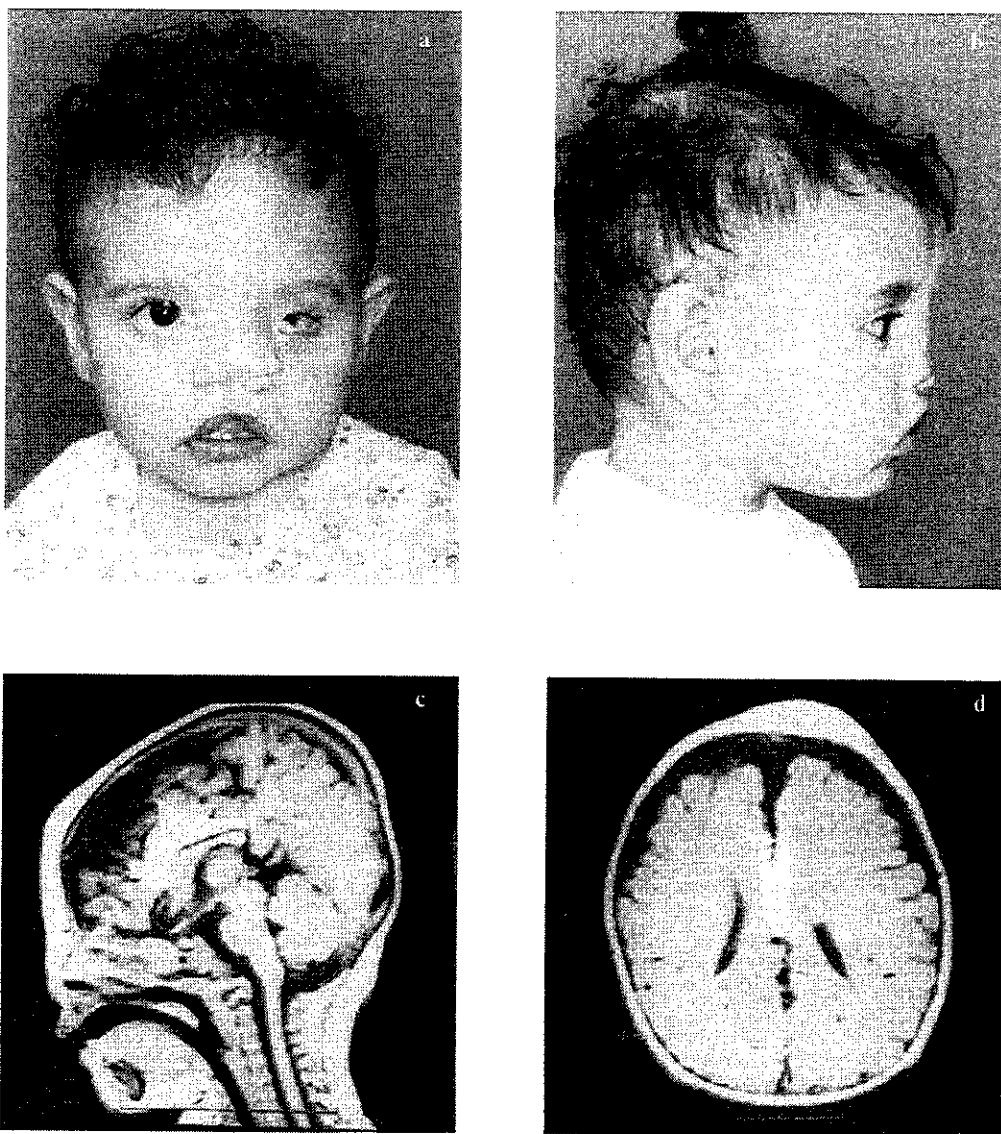


Figura 11. Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) da Paciente 11

Paciente 12: DSO (Figura 12a-b), sexo feminino, nascida em 1990, de parto cesáreo e a termo.

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal normal e consanguíneo (F=1/16), mãe IIIIG IIP e uma perda fetal no 5º mês de gestação. Conforme informações, o feto era do sexo masculino e apresentava anomalias faciais similares às de sua irmã. A gestação da paciente transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 22 e 25 anos.

Antecedentes pessoais e evolução: cirurgias para correção de fissura facial complexa; atraso importante nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 2 anos: peso 10 kg (P=10), altura 79 cm (P=3), perímetro cefálico 46 cm (P=3). Baixa estatura; frontal amplo, assimétrico, com depressão mediana que se estende até a ponta nasal, cabelos de implantação anômala com projeção em direção às regiões supra-orbitárias (evidência de fissura Tessier 9, 10 e 14 bilateralmente); hipertelorismo ocular; sobrancelhas escassas, pálpebras inferiores de contorno irregular, orientação para cima e cílios escassos; pálpebras superiores com colobomas amplos, cílios ausentes e total exposição de estruturas oculares; olho colobomatoso e atrófico bilateralmente; nariz de forma anômala, base e dorso muito alargados, asas irregulares e com múltiplos entalhes, ponta ausente; macrostomia, fissura oro-naso-ocular bilateral (Tessier 3), evidência de fissura Tessier 5 bilateralmente e fissura de palato; lóbulos auriculares grandes. Aos 10 anos: peso e altura abaixo do percentil 3, perímetro cefálico dentro da normalidade, atraso neuro-psico-motor grave (sem controle de esfíncter, anda com apoio, linguagem ausente).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: falha óssea de etmóide e de esfenóide, verticalização da asa esfenoidal, grande afastamento dos malaras, base do crânio atípica alterando a morfologia da sela túrcica.

Ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: globos oculares atróficos, nervos ópticos visualizados, porção posterior do corpo caloso alonga-se em direção à massa intermediária (Figura 12c).

Cariótipo: 46, XX.



Figura 12. Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c) da Paciente 12

Tabela 5: Dados clínicos de pacientes da literatura e pacientes 9, 10 e 11 da presente casuística que apresentam fenótipo leve de displasia frontofacionasal.

Dados clínicos	White <i>et al.</i> (1991)	Suthers <i>et al.</i> (1997)	Presente casuística		
Paciente			Paciente 9	Paciente 10*	Paciente 11
Sexo	F	M	F	F	F
Consangüinidade parental	-	-	-	1/16	1/64
Cariótipo	NR	NR	46,XX	46,XX	46,XX
Crânio e Face					
Fissuras de tecido mole e ósseas (Tessier**)	2	2,3,4,10,11, 12	2,12,13	2,10,11	0,3,14
Frontal amplo/assimétrico	+/-	+/+	+/+	+/+	+/+
Lipoma frontal	+	-	-	-	+
Implantação anômala do cabelo na fronte	+	+	+	+	+
Assimetria facial	+	+	+	+	+
Sobrancelhas anômalas/cílios anômalos	+/-	+/+	+/-	+/-	+/-
Hipertelorismo ocular/telecanto	+/-	+/+	+/+	+/+	+/+
Ptose palpebral	-	+	-	+	+
Blefarofimose/lagofthalmia	+/+	+/+	-/-	+/+	+/-
Fendas palpebrais em S	-	-	+	+	+
Colobomas palpebrais	+	+	-	+	-
Dermóide epibulbar	-	+	-	-	+
Microftalmia/microcórneia	-/-	+/-	-/-	+/+	+/+
Coloboma de íris/nervo óptico	-	+	-	+	-
Anomalia de ducto lacrimal	+	NR	-	+	+
Nariz de base larga	+	+	+	+	+
Sulco nasal mediano/nariz bífido	+	-	-	-	+
Defeitos de asa nasal	+	+	+	+	+
Dermóide nasal/frontal	+	-	+	+	+
Hipoplasia malar	+	-	+	+	+
Fissura de lábio e palato	FLL	-	-	FLLP	FMLS
Sistema nervoso central					
Encefalocele	-	+	-	+	-
Lipoma de corpo caloso	+	+	+	-	+
A/hipoplasia de corpo caloso	-	-	+	-	+
Atraso mental	-	-	-	-	-

Legenda: +: sinal presente; -:sinal ausente; NR: sinal não referido; M: sexo masculino; F: sexo feminino; FLLP: fissura lateral de lábio e palato; FLL: fissura lateral de lábio; FMLS: fissura mediana de lábio superior.

paciente previamente relatada por GOLLOP *et al.* (Am. J. Med. Genet., 19:301-305, 1984)

A Tabela 5 mostra as manifestações clínicas de pacientes, da literatura e pacientes 9, 10 e 11 da presente casuística, que apresentam fenótipo leve de displasia frontofacionasal. Sinais comuns nos 5 casos foram: fissuras de tecido mole e ósseas atípicas, implantação anômala dos cabelos e anomalias de sobrancelhas/cílios, assimetria facial, hipertelorismo ocular, base nasal alargada e defeitos de asa nasal. Dermóide epibulbar foi observado em 2 casos e dermóide nasal ou frontal em 4. Anomalia estrutural de corpo caloso estava presente em 2 casos e lipoma de corpo caloso em 4.

Tabela 6: Manifestações clínicas de pacientes de literatura e paciente 12 da presente casuística que apresentam fenótipo grave de displasia frontofacionasal.

Dados clínicos	Gollop (1981)		Reardon <i>et al.</i> (1994)	Presente casuística
	Caso 1	Caso 2		Paciente 12*
Paciente	F	M	M	F
Sexo	F	M	M	F
Consangüinidade parental	1/16	1/16	1/16	1/16
Recorrência na irmandade	+	+	-	+
Cariótipo	46,XX	NR	NR	46,XX
Crânio e Face				
Frontal amplo e assimétrico	+	+	+	+
Falha óssea etmoidal/esfenoidal	-	NR	NR	+
Fissuras de tecido mole e ósseas (Tessier**)	3	0,3,14	4,9,10	3,5,9,10,14
Projeção anterior do cabelo em direção às órbitas	NR	NR	+	+
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+
Sobrelhas escassas e deslocadas lateralmente	NR	NR	+	+
Blefarofimose/ptose/lagofthalmia	+	+	-	-
Fissuras palpebrais em S	+	+	-	-
Colobomas amplos de pálpebras superiores	+	+	+	+
Coloboma pálpebras inferiores na região medial	-	-	+	+
Cílios anômalos	NR	NR	+	+
Olho colobomatoso	-	-	+	+
Dermóide límbico	+	-	-	-
Base nasal larga	+	+	+	+
Depressão mediana do dorso nasal	-	+	-	+
Deformidades de asa nasal	+	+	+	+
Macrostomia	NR	NR	+	+
Lábio inferior proeminente	-	-	+	+
Fissura de palato	+	-	+	+
Hipoplasia malar	+	+	-	-
Sistema nervoso central				
Anomalia estrutural	NA	NA	NA	-
Atraso neuro-psico-motor	NR	NR	-	+(grave)

Legenda: +: sinal presente; -:sinal ausente; NR: sinal não referido; NA: não avaliado; M: sexo masculino; F: sexo feminino.

* Publicado por RICHIERI-COSTA & GORLIN (Am. J. Med. Genet. 53:222-226, 1994)

** TESSIER (J. Maxillofac. Surg., 4:69-92, 1976)

A Tabela 6 mostra as manifestações clínicas de pacientes, da literatura e paciente 12 da presente casuística, que apresentam fenótipo grave de displasia frontofacionasal. Consangüinidade parental estava presente em todos os casos e recorrência na irmandade nos casos 1 e 2 (irmãos) de GOLLOP (1981) e no caso da presente casuística. Anomalias mais graves das estruturas oculares (olho colobomatoso) estavam presentes em 2 casos e fissuras faciais complexas foram observadas em todos os casos. Atraso mental foi um achado discordante e presente na paciente 12 da presente casuística.

Displasia frontofacionasal foi primeiramente descrita em 2 irmãos, filhos de casal consangüíneo, que apresentavam fissuras oro-faciais que se estendiam em direção às órbitas, comprometendo estruturas nasais e oculares. (GOLLOP, 1981). Outros achados foram dermóide límbico (caso 1) e lipoma frontal (caso 2). Em 1984 GOLLOP *et al.* relataram um novo caso com comprometimento facial leve, porém, a associação de fissuras faciais, blefarofimose e fendas palpebrais em S levaram os autores a considerarem a displasia frontofacionasal como possibilidade diagnóstica. Posteriormente 4 novos relatos se seguiram (WHITE *et al.*, 1991, FRYER *et al.*, 1993, REARDON *et al.*, 1994, SUTHERS *et al.*, 1997). O paciente descrito por FRYER *et al.* (1993) apresenta implantação do cabelo em V na linha frontal, hipertelorismo, telecanto, epicanto inverso, ptose palpebral, dermóide epibulbar e fissura de lábio e palato associado à doença de Hirschsprung e hipospádia. Apesar do envolvimento frontonasal e ocular, o leve comprometimento facial com ausência de assimetria facial e de deformidade de asa nasal, não condiz com o diagnóstico de displasia frontofacionasal, embora uma forma muito leve não possa ser excluída. Autores como REARDON *et al.* (1994) e SUTHERS *et al.* (1997) têm considerado o paciente 1 de TEMPLE *et al.* (1990) como portador de displasia frontofacionasal. Reavaliação dos dados clínicos e fotográficos mostra que, apesar da sobreposição de sinais com a condição acima, o conjunto de anomalias, em especial o padrão de envolvimento nasal lembrando probóscide, é mais compatível com o diagnóstico de síndrome cérebro-oculo-nasal (RICHIERI-COSTA & GUION-ALMEIDA, 1993). Por outro lado, o paciente 5 de TEMPLE *et al.* (1990) apresenta sinais clínicos concordantes, em sua maioria, com a forma leve de displasia frontofacionasal. Deformidade de asa nasal e fissuras faciais atípicas não foram citadas pelos autores, porém, a presença de nariz bífido e assimétrico e a anomalia de ducto lacrimal sugerem a presença de anomalia de asa nasal e de fissura Tessier 2. O paciente descrito por

ROGERS (1988) foi considerado por REARDON *et al.* (1994), como portador de displasia frontofacionasal, porém, sua aparência facial e padrão de anomalia nasal estão mais relacionadas à síndrome cérebro-óculo-nasal (RICHERI-COSTA & GUION-ALMEIDA, 1993). Em 1996, AL-GAZALI *et al.* descreveram sobre um menino portador de extensa fissura facial, dermóide epibulbar, múltiplos apêndices cutâneos e anomalia estrutural de corpo caloso. Os autores consideraram a possibilidade de tratar-se de uma forma grave de displasia frontofacionasal ou uma síndrome ainda não descrita, porém, envolvimento frontonasal associado à anomalias de 1º arco branquial, se enquadram no diagnóstico de displasia oculoauriculofrontonasal (MIM 601452). Os pacientes relatados por WHITE *et al.* (1991) e SUTHERS *et al.* (1997) apresentavam comprometimento facial leve, semelhante ao caso descrito por GOLLOP *et al.* (1984). Na presente casuística, os pacientes 9, 10 e 11 tinham aparência facial e dados clínicos compatíveis com a forma leve de displasia frontofacionasal. A paciente 10, relatada por GOLLOP *et al.* (1984) aos 2 meses de idade, mostrou, durante seu seguimento, acentuação do fenótipo facial e inteligência normal. Os dados clínicos destes pacientes (Tabela 5) mostram que além da displasia frontonasal, sinais como assimetria facial, anomalias oculares diversas, anomalias de ducto lacrimal, deformidade de asa nasal, fissuras faciais e ósseas atípicas e lipoma de corpo caloso fazem parte do espectro clínico da displasia frontofacionasal. Das fissuras atípicas as que acometem asa nasal, ducto lacrimal e se estendem em direção ao canto interno da órbita (Tessier 2 e 3), estão sempre presentes. O fenótipo leve é conferido pelo grau leve das anomalias. O mesmo padrão de anomalias, porém com grave comprometimento facial foi descrito por REARDON *et al.* (1994) em um menino, filho de casal consanguíneo. Os autores comentam que a gravidade das anomalias e aparência facial de seu paciente estão mais relacionadas aos casos 1 e 2 de GOLLOP *et al.* (1981) do que aos demais pacientes descritos como portadores de displasia frontofacionasal. Este fenótipo facial grave foi observado na paciente 12 da presente casuística, previamente relatada como portadora de fissura facial complexa (RICHERI-COSTA & GORLIN, 1994). Os achados comuns aos pacientes de GOLLOP (1981), REARDON *et al.* (1994) e paciente 12 da presente casuística estão relacionados na Tabela 6. Excetuando-se assimetria facial e lipoma de corpo caloso, os demais sinais fazem, também, parte do espectro da forma leve de displasia frontofacionasal. Conforme comentado por REARDON *et al.* (1994), a diferença entre a forma leve e grave

estaria na gravidade e não no padrão e distribuição anatômica das anomalias. A paciente 12 da presente casuística, além de comprometimento facial mais grave, quando comparado aos pacientes de GOLLOP (1981) e REARDON *et al.* (1994), apresenta acentuado atraso neuro-psico-motor. Até o momento, todos os pacientes portadores de displasia frontofacionasal, forma leve ou grave, apresentaram desenvolvimento neuro-psico-motor normal. Em conclusão, se as formas, leve e grave, de displasia frontofacionasal representam variações clínicas do fenótipo ou condições distintas, somente relatos posteriores poderão definir. Em relação ao padrão de herança, presença de consangüinidade e recorrência, sugerem modelo autossômico recessivo para ambas as formas. Risco de recorrência, para outros filhos afetados, é da ordem de 25%.

6.1.6. Grupo 6: Pacientes portadores de displasia craniofrontonasal

Paciente 13: SP (Figura 13), sexo feminino, nascida em 1963, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3000 g (P=25), comprimento 52 cm (P=75).

Dados gestacionais e familiares: quarta filha de casal normal e não consangüíneo, mãe VIII G VIII P. O período gestacional transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 27 e 29 anos. Um primo paterno da paciente foi referido como portador de hipertelorismo ocular.

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 23 anos: peso 50 kg ($10 < P < 25$), altura 152 cm ($3 < P < 10$), perímetro cefálico 54 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 5.8 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 12.4 cm ($P > 97$). Craniosinostose, braquicefalia, frontal assimétrico com depressão supraorbitária bilateral; cabelos grossos, crespos e de implantação baixa na linha anterior e posterior; sobrancelhas anômalas, órbitas assimetricamente localizadas, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fendas palpebrais orientadas para baixo, estrabismo; nariz de base, ponta e columela largas e discreto sulco mediano anterior; hipoplasia malar; braquidactilia dos dígitos 5, distância aumentada entre os artelhos 1-2 e sulcos ungueais. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, órbitas levemente oblíquas, verticalização do jugus esfenoidal, asas esfenoidais e clivus, fossa anterior curta e com sinais de "prata batida" e sinostose da sutura coronal.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, rebaixamento do assoalho da fossa anterior medialmente, estruturas intracranianas normais.

Cariótipo: 46, XX.



Figura 13. Aspectos clínicos da Paciente 13

Paciente 14: MTPMG (Figura 14), sexo feminino, nascida em 1972, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3100 g ($25 < P < 50$), comprimento 50 cm ($P = 50$).

Dados gestacionais e familiares: primeira filha de casal não consanguíneo, mãe III G III P, normal. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 25 e 33 anos. O pai da paciente foi relatado como portador de sulcos ungueais.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia, correção de hipertelorismo; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 19 anos: peso 43 kg ($P < 3$), altura 159 cm ($25 < P < 50$), perímetro cefálico 55.5 cm ($P = 50$), distância intercantal interna 4.2 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 10.2 cm ($P > 97$). Craniosinostose; cabelos grossos, crespos e de implantação rebaixada na linha posterior; hipertelorismo ocular, ptose palpebral à direita; nariz alargado; hipoplasia malar; fissura unilateral de lábio e palato; orelhas baixas e com discreta rotação posterior; tórax estreito; pregas interdigitais 2-3 e 4-5 proeminentes, sindactilia cutânea parcial 3-4; pés largos, artelho 1 alargado à direita, sobreposição dos artelhos 2-3, distância aumentada entre os artelhos 1-2, clinodactilia tibial do artelho 3 e sulcos ungueais. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, sinostose coronal; cintura escapular estreitada, clavículas verticalizadas, costelas largas; braquimetacarpia, discreta hipoplasia das falanges distais dos dígitos; hipoplasia das falanges distais dos artelhos 2-5.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: assimetria hemisferial.



Figura 14. Aspectos clínicos da Paciente 14

Paciente 15: TPS (Figura 15), sexo feminino, nascida em 1985, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3000 g ($P=25$).

Dados gestacionais e familiares: filha única de casal normal e não consanguíneo, mãe VIG IVP e 2 abortos. O período gestacional transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 22 e 17 anos. A mãe da paciente tem outros três filhos, de diferentes casamentos, sendo dois normais e uma menina portadora de deficiência auditiva congênita.

Antecedentes pessoais e evolução: atraso leve nas aquisições neuro-psicomotoras.

Exame físico aos 9 anos e 9 meses: altura 140 cm ($75 < P < 90$), perímetro cefálico 50 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 4.2 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 10.5 cm ($P > 97$). Assimetria facial, braquicefalia, órbitas assimetricamente localizadas, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fendas palpebrais orientadas para baixo; nariz de base, dorso, ponta e columela largas e discreto depressão mediana; hipoplasia malar; orelhas levemente rebaixadas; braquidactilia dos dedos 5, sulcos ungueais. Atraso mental leve (dificuldade de aprendizagem).

Exames complementares:

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, rebaixamento do assoalho da fossa anterior com prolapso dos lobos frontais que empurram as células etmoidais lateralmente, sistema ventricular normal.

Cariótipo: 46, XX.



Figura 15. Aspectos clínicos da Paciente 15

Paciente 16: PWS (Figura 16a-b), sexo feminino, nascida em 1990, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 2750 g ($3 < P < 10$), comprimento 51 cm ($50 < P < 75$).

Dados gestacionais e familiares: primeira filha de casal não consanguíneo, mãe IG IP, normal. Ultra-sonografia abdominal realizada no 6º mês de gestação mostrou imagem cística encefálica. As idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 26 e 32 anos. Primos paternos (3) foram referidos como portadores de polidactilia pós-axial em mãos; o pai da paciente, a avó, um tio e um primo paternos como portadores de sulcos ungueais.

UNICAMP

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras adequadas.

Exame físico aos 14 meses: peso 10 kg (P=50), altura 73 cm (P=10), perímetro cefálico 44 cm (P<50), distância intercantal interna 4.3 cm (P>97), distância intercantal externa 9.6 cm (P>97). Craniosinostose, braquicefalia, frontal proeminente, cabelos de implantação posterior baixa; hipertelorismo ocular, epicanto, ptose palpebral, fendas palpebrais oblíquas para baixo, estrabismo convergente à esquerda; base nasal alargada e ponta sulcada medianamente; hipoplasia malar; palato alto, apinhamento dentário; orelhas discretamente baixas e proeminentes; pescoço curto; tórax estreito, clavículas verticalizadas; hérnia umbilical; artelhos sobrepostos, distância aumentada entre os artelhos 1-2 e sulcos ungueais. Desenvolvimento adequado para a idade.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: braquicefalia, distância interorbitária aumentada, fossa anterior curta, sinostose coronal, esfenoide verticalizado; tórax estreito, clavículas verticalizadas, mega apófise da 5ª lombar à direita, sacro anômalo; discreto alargamento do raio 1 dos pés.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: acentuado alargamento da glabella com afastamento das órbitas, calcificação da foice, 4º ventrículo amplo, ventrículos laterais paralelos e assimétricos sugestivos de agenesia de corpo caloso (Figura 16c-d).

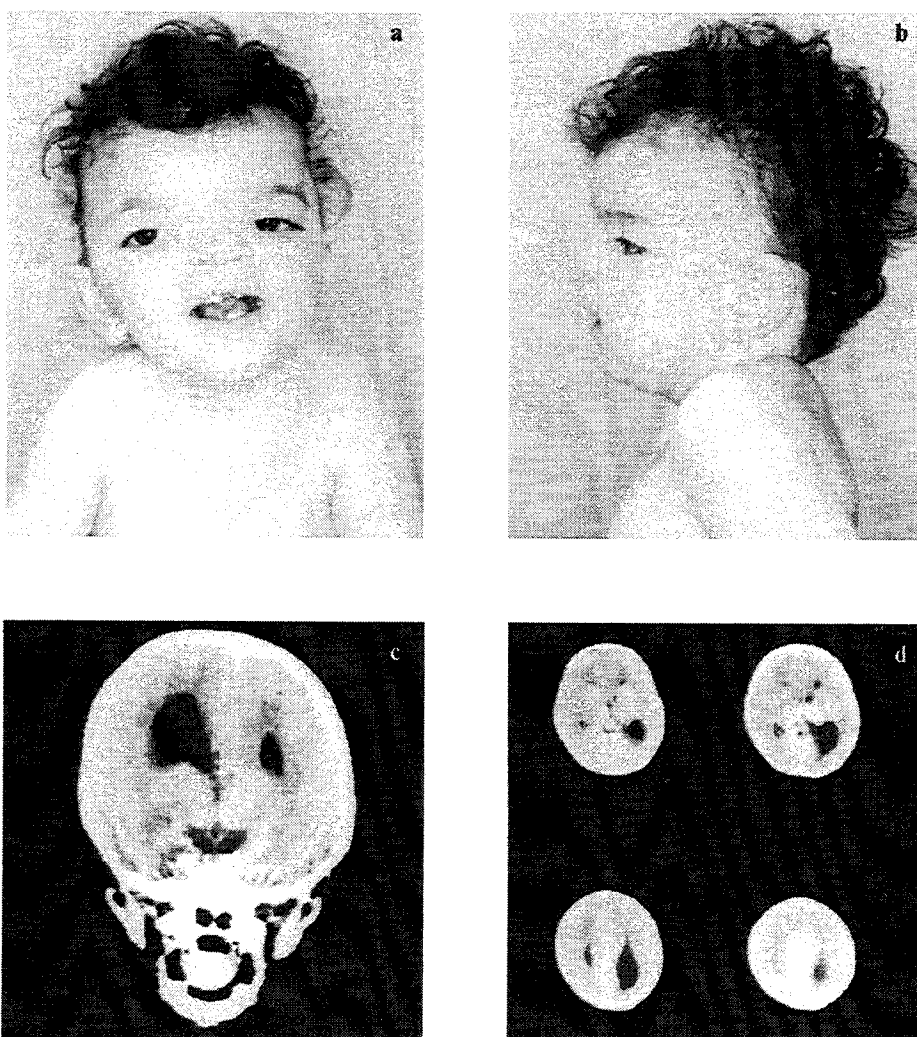


Figura 16. Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) da Paciente 16

Paciente 17: NMB (Figura 17a-b), sexo feminino, nascida em 1979, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3650 g ($75 < P < 90$), comprimento 50 cm ($P=50$).

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal não consanguíneo, mãe IIG IIP, normal. A gestação transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 28 e 35 anos. O pai da paciente foi referido como portador de sulcos ungueais. A irmã e os demais familiares foram relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia, correção de hipertelorismo, correção nasal; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 11 anos: peso 27 kg ($3 < P < 10$), altura 142 cm ($P = 50$), perímetro cefálico 51.5 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 4.0 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 10.2 cm ($P > 97$), rimas oculares direita e esquerda 3.3 cm ($P > 50$). Assimetria facial, craniosinostose, braquicefalia, frontal amplo; cabelos grossos, crespos e de implantação rebaixada na linha anterior; hipertelorismo ocular, epicanto, fendas palpebrais levemente orientadas para baixo, estrabismo convergente à esquerda; ponta nasal sulcada; hipoplasia malar; fissura unilateral de lábio e palato; orelhas baixas, estreitas e proeminentes; pescoço curto, pterígio; tórax estreito, clavículas verticalizadas, acrômios e escápulas proeminentes, cifoescoliose cérvico-tóraco-lombar; braquidactilia dos dígitos 5, clinodactilia radial dos dígitos 4-5 e ulnar do 2, pregas interdigitais 3-4 proeminentes à direita; clinodactilia ulnar do dígito 2 e radial do 4 e pregas interdigitais 2-3 e 3-4 proeminentes à esquerda; hiperextensibilidade articular de dígitos; artelhos alargados, aumento da distância entre os artelhos 1-2, clinodactilia tibial dos artelhos 2-3-4, sindactilia parcial dos artelhos 2-3 à direita e sulcos ungueais. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: braquicefalia, distância interorbitária aumentada; estreitamento torácico, alargamento e verticalização das costelas, hipoplasia das escápulas, verticalização das clavículas, lordose lombar marcante, escoliose tóraco-lombar; deslocamento da cabeça umeral, hipoplasia das falanges médias dos dígitos 5, hipoplasia dos metacarpeanos 2.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: porção anterior dos ventrículos laterais de tamanho reduzido, 4º ventrículo aumentado, cornos posteriores paralelos sugerindo anomalia estrutural de corpo caloso (Figura 17c).

Cariótipo: 46, XX.



Figura 17. Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c) da Paciente 17

Paciente 18: PRCB (Figura 18a-b), sexo feminino, nascida em 1998, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3400 g (P=50).

Dados gestacionais e familiares: quinta filha de casal normal e não consanguíneo, mãe VG VP. A gestação transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 44 e 40 anos. Irmãos e demais familiares relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia; aquisições neuro-psico-motoras adequadas.

Exame físico aos 9 meses: peso 8,5 kg (P=50), comprimento 70 cm (P=50), perímetro cefálico 44 cm (P<50), distância intercantal interna 5.0 cm (P>97). Assimetria facial, acro-braquicefalia, frontal assimétrico com abaulamento supra-orbitário à direita e depressão supraorbitária à esquerda; cabelos grossos, crespos e de implantação anterior em V; órbitas assimetricamente localizadas, hipertelorismo ocular, estrabismo convergente à direita; base nasal alargada e ponta sulcada medianamente; hipoplasia malar; fissura unilateral de lábio e palato; orelhas discretamente baixas e rodadas posteriormente; pescoço curto; prega única à esquerda; implantação baixa do hálux direito, duplicação do hálux esquerdo, sobreposição de artelhos 2-3 à esquerda. Desenvolvimento adequado para a idade.

Exames complementares:

Ecocardiograma: normal

Ultra-sonografia renal: normal

Tomografia computadorizada de órbitas e crânio-encefálica: globos oculares, nervos ópticos e musculatura extrínseca normais, falha óssea frontal, alargamento da glabella com afastamento das órbitas, 3º ventrículo elevado, ventrículos laterais paralelos com dilatação dos arcos posteriores, megacisterna, agenesia de corpo caloso (Figura 18c-d)

Cariótipo: 46,XX.

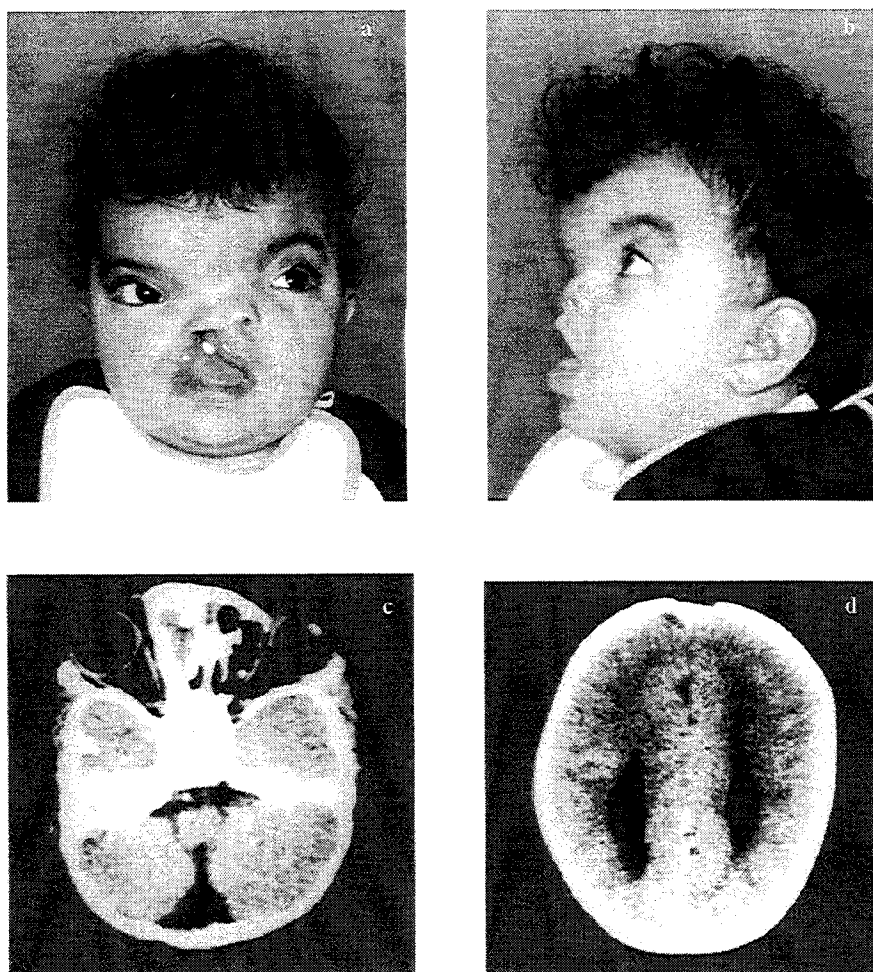


Figura 18. Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) da Paciente 18

Paciente 19: ASM (Figura 19a-b-c), sexo feminino, nascida em 1988, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 2400 g (P=3).

Dados gestacionais e familiares: terceira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe III G III P. A gestação transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 23 e 22 anos. Irmãos e demais familiares relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 8 anos: peso 19 kg (P=3), altura 120 cm (P=25), perímetro cefálico 49 cm (P=3). Assimetria craniofacial, craniosinostose, braquicefalia, frontal amplo, depressão supraorbitária esquerda, cabelos de implantação em V frontal, hipertelorismo ocular, estrabismo convergente à esquerda; nariz de base larga; fissura unilateral de lábio e palato; orelhas assimétricas e rebaixada à esquerda; pescoço curto; tórax estreito e assimétrico, clavículas verticalizadas, escápulas assimétricas e proeminentes, mamilos espaçados e de implantação assimétrica e baixa; dígitos longos, pregas interdigitais 2-3 e 4-5 proeminentes, clinodactilia ulnar do dígito 2 e radial do 4 à direita; artelhos 4-5 curtos, duplicação do artelho 1 à direita, clinodactilia tibial do artelho 3 à esquerda. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: tórax estreito, verticalização das clavículas; falange proximal do artelho 1 à direita alargada e falange distal duplicada.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, 3º ventrículo elevado, 4º ventrículo alargado, dilatação dos ventrículos laterais sugerindo anomalia estrutural de corpo caloso (Figura 19d).

Cariótipo: 46, XX,t(9;12)(q21;q23).

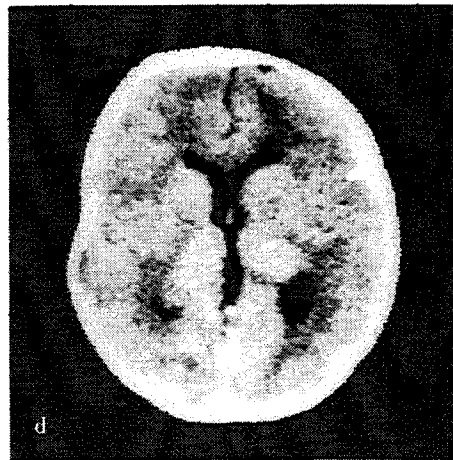
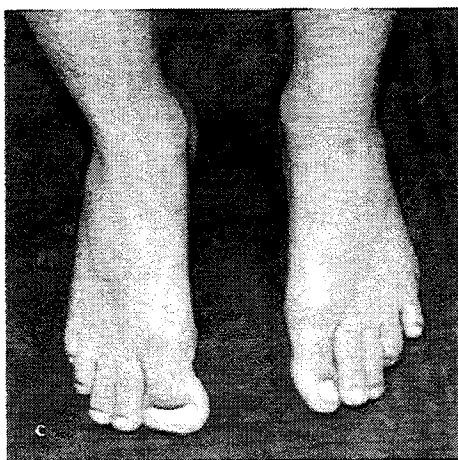


Figura 19. Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d) da Paciente 19

Tabela 7: Manifestações clínicas dos pacientes 13 a 19 da presente casuística e de pacientes da literatura portadores de displasia craniofrontonasal.

Dados clínicos	Saavedra <i>et al.</i> (1996)		Presente casuística							
Paciente			13	14	15	16	17	18	19*	
Sexo	35 F (%)	6 M	F	F	F	F	F	F	F	7F (%)
Crânio e Face										
Assimetria	54%	0/6	+	-	+	-	+	+	+	71%
Craniosinostose	100%	0/6	+	+	-	+	+	-	+	71%
Cabelos grossos/crespo	47%	0/6	+	+	-	-	+	+	-	57%
V frontal	34%	0/6	-	-	-	-	-	+	+	29%
Linha anterior do cabelo rebaixada	31%	0/6	+	-	-	-	+	+	-	43%
Linha posterior do cabelo rebaixada	17%	0/6	+	+	-	+	-	-	-	43%
Órbitas assimetricamente localizadas	54%	0/6	+	-	+	-	-	+	+	57%
Hipertelorismo ocular	100%	6/6	+	+	+	+	+	+	+	100%
Ptose palpebral	NR	NR	+	+	+	+	-	+	+	86%
Estrabismo	100%	0/6	+	-	-	+	-	+	+	57%
Ponta nasal sulcada	66%	0/6	+	-	+	+	+	+	+	86%
Fissura lateral de lábio e palato	3%	1/6	-	+	-	-	+	+	+	57%
Fissura de palato	11%	1/6	-	-	-	-	-	-	-	0
Hipoplasia malar	NR	NR	+	+	+	+	+	+	+	100%
Pescoço curto	17%	0/6	-	-	-	+	+	+	+	57%
Pterígeo cervical	20%	0/6	-	-	-	-	+	-	-	14%
Tórax e coluna										
Clavículas anormais	57%	0/6	-	-	-	+	+	-	+	43%
Alterações torácicas	49%	0/6	-	+	-	+	+	-	+	57%
Cifose/escoliose	37%	0/6	-	-	-	-	+	-	-	14%
Membros										
Braqui/clinodactilia do 5º dígito	14%	0/6	+	-	+	-	+	-	-	43%
Camptodactilia	37%	0/6	-	-	-	-	-	-	-	0
Sindactilia cutânea proximal	37%	0/6	-	+	-	-	+	-	+	43%
Encurtamento assimétrico de MMII	14%	0/6	-	-	-	-	-	-	-	0
Artelho I alargado	NR	NR	-	+	-	+	+	-	-	43%
Artelho I duplicado	NR	NR	-	-	-	-	-	+	+	29%
Distância aumentada artelhos 1-2	NR	NR	+	+	-	+	+	-	-	57%
Sulcos ungueais	43%	0/6	+	+	+	+	+	-	-	71%
Hiperextensibilidade articular	14%	0/6	-	-	-	-	+	-	-	14%
Sistema Nervoso Central										
Atraso mental	3%	0/6	-	-	+	-	-	-	-	14%
A/hipoplasia de corpo caloso	NR	NR	-	-	-	+	+	+	+	57%
Outros										
Pterígeo axilar	9%	0/6	-	-	-	-	-	-	-	0
Assimetria mamária pós puberal	11%	0/6	-	-	NP	NP	+	-	NP	25%

Legenda: +: sinal presente; -: sinal ausente; M: sexo masculino; F: sexo feminino; NR: dado não referido; NP: não pertinente.

* Cariótipo: 46,XX,t(9:12)(q21;q23)

A Tabela 7 mostra os sinais clínicos de pacientes de literatura e pacientes 13 a 19 da presente casuística portadores de displasia craniofrontonasal. Os pacientes da presente casuística eram todos do sexo feminino. Anomalia estrutural de corpo caloso, não referido por SAAVEDRA *et al.* (1996), estava presente em 57% dos pacientes do presente estudo.

A displasia craniofrontonasal, descrita por COHEN JR. em 1979, é uma síndrome caracterizada por comprometimento frontonasal, craniosinostose, anomalias esqueléticas e de extremidades. Trabalhos de revisão mostraram que: a grande maioria dos afetados é do sexo feminino; as manifestações clínicas são mais graves nas mulheres do que nos homens; homens afetados transmitem a condição para todas as suas filhas e não para os seus filhos; mulheres afetadas transmitem a condição igualmente para filhos e filhas; transmissão homem a homem não foi observada (GRUTZNER & GORLIN, 1988, MICHELS *et al.*, 1989, SAAVEDRA *et al.*, 1996). O gene para esta condição foi recentemente mapeado em Xp22 e interferência metabólica, onde a interação de um alelo normal e um mutante numa proteína multimérica produz disfunção mais grave que o alelo sozinho, seria uma possível teoria que explicaria o fato de mulheres serem mais gravemente afetadas (FELDMAN *et al.*, 1997). A Tabela 7 mostra a frequência dos sinais clínicos da displasia craniofrontonasal, em mulheres e homens afetados, obtidas por SAAVEDRA *et al.* (1996), comparadas às frequências dos sinais clínicos dos pacientes 13 a 19 da presente casuística. O acometimento leve no homem é evidenciado pela frequência dos sinais clínicos, onde hipertelorismo foi o único sinal presente em 100% dos casos. Na nossa casuística, as pacientes 13 a 19 eram do sexo feminino e apresentavam um conjunto de anomalias compatível com o diagnóstico de displasia craniofrontonasal. Em relação aos dados familiares destas pacientes, algumas considerações devem ser feitas: hipertelorismo ocular em primo paterno (1º grau) da paciente 13, possivelmente não representa o mesmo quadro, uma vez que o pai da paciente 13 e demais familiares foram referidas como normais; considerando que a paciente 14 é a única filha do sexo feminino, a presença de sulcos ungueais em seu pai pode representar uma forma leve da síndrome, embora sinais como hipertelorismo (frequente nos homens) tenha sido negado; em relação à paciente 16, embora polidactilia pós-axial tenha sido relatada em pacientes com displasia craniofrontonasal (MICHELS *et al.*, 1989, KERE *et al.*, 1990), a presença deste sinal, em 1 primo e 2 primas, não está relacionada à esta condição, uma vez que a genitora dos primos da paciente 16 é

fenotipicamente normal. Sinais clínicos como hipoplasia malar, artelhos alargados/duplicados, distância aumentada entre artelhos 1 e 2, presentes nas pacientes 13 a 19 e não referidos por SAAVEDRA *et al.* (1996) (Tabela 7) foram previamente relatados como parte do espectro fenotípico da displasia craniofrontonasal (COHEN JR., 1979, SLOVER & SUJANSKI, 1979, GRUTZNER & GORLIN, 1988, MICHELS *et al.*, 1989, KERE *et al.*, 1990) e ptose palpebral, presente em 86% dos casos da presente casuística, não foi referido em literatura. Pouca referência tem sido feita em relação à presença de anomalias estruturais do sistema nervoso central em portadores de displasia craniofrontonasal. KERE *et al.* (1990) refere que sua paciente IV/3 apresentava hipoplasia cerebelar à esquerda, cisterna magna ampla e anomalias ventriculares. KAPUSTA *et al.* (1992) comenta que dos 5 pacientes submetidos à avaliação do sistema nervoso central, 3 apresentaram hipoplasia de corpo caloso. Na presente casuística, a/hipoplasia de corpo caloso estava presente em 4 das 7 pacientes avaliadas. É possível que a avaliação, por imagem, do sistema nervoso central mostre uma frequência maior de anomalias do que tem sido relatada até então. A paciente 19 da presente casuística mostrou, ao exame citogenético, translocação envolvendo os cromossomos 9 e 12 (46,XX,t(9;12)(q21;23). Até o momento os casos de displasia craniofrontonasal têm sido mapeado no braço longo do cromossomo X (Xq22). O presente caso abre a perspectiva de heterogeneidade etiológica em pacientes dentro do espectro clínico desta condição. Pesquisas referentes aos genes já localizados na região 9q21 não mostrou relação com o quadro clínico da paciente 19. Por outro lado, alguns sinais clínicos pertencentes ao espectro da displasia craniofrontonasal, como hipoplasia mamária, camptodactilia, clinodactilia e polidactilia pós-axial são sobrepostos aos descritos na síndrome ulnar-mamária (MIM 181450). O gene responsável por esta condição foi mapeado no cromossomo 12q23-24.1 (BAMSHAD *et al.*, 1995), ou seja, região do ponto de quebra descrito na paciente 19 da presente casuística. Estes dados podem sugerir um locus adicional para a displasia craniofrontonasal em 12q23. Outra referência de displasia craniofrontonasal, embora citada como malformação frontonasal (FRYNS, 1993), sugere o envolvimento de genes autossômicos em condições cujo quadro clínico se superpõe à displasia craniofrontonasal, tal como observado na paciente 19 da presente casuística. O fato de não termos o exame citogenético dos progenitores desta paciente, não invalida o acima exposto mesmo frente a uma translocação equilibrada, pois 6,4% dos portadores deste tipo

de translocação podem apresentar múltiplas malformações e/ou atraso mental. Tal fato se deve provavelmente a efeito posicional, mutação gênica no sítio de quebra, subdivisão gênica ou ainda diferenças alélicas (JACOBS, 1974; AURIAS *et al.*, 1978).

Em relação ao aconselhamento genético, deve-se considerar que homens afetados têm risco de 100% de terem filhas afetadas e, não há transmissão de pai para filho. Mulheres afetadas têm risco de 50% de terem tanto filhos quanto filhas afetadas.

6.1.7. Grupo 7: Pacientes portadores de anomalias do espectro oculauriculofrontonasal

Paciente 20: EM (Figura 20), sexo masculino, nascido em 1987, em boas condições, de parto normal e a termo.

Dados gestacionais e familiares: quarto filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IVG IVP. A gestação do paciente transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 38 e 40 anos.

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 12 anos: peso 37 kg ($P=50$), altura 145 cm ($25 < P < 50$), perímetro cefálico 54 cm ($P > 50$), distância intercantal interna 3.6 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.1 cm ($P=97$). Frontal amplo; assimetria facial; hipertelorismo ocular, dermóide epibulbar à esquerda; base nasal alta e larga, dorso, ponta e columela largos e sulcados medianamente; filtro longo, fistula em fundo cego na linha mediana do filtro; hipoplasia malar, hipoplasia mandibular direita; fissura mediana de lábio superior cicatricial, macrostomia às custas de fissura lateral esquerda e direita; orelhas proeminentes com anti-hélices simplificados; apêndices cutâneos e fistula, em fundo cego, na linha da comissura bucal em direção ao pavilhão auricular esquerdo e apêndices pré-auriculares bilateralmente. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: coluna cervical normal.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: encéfalo normal.

Cariótipo: 46, XY,9ph (polimorfismo cromossômico normal na população).



Figura 20: Aspectos clínicos do Paciente 20

Paciente 21: LCS (Figura 21a-b-c), sexo masculino, nascido em 1963.

Dados gestacionais e familiares: sétimo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe XIIG XIIP. O paciente tem dois filhos normais (um do sexo masculino e um do feminino) Um terceiro filho, sem anomalias aparentes, foi a óbito com 19 horas de vida por dificuldades respiratórias.

Antecedentes pessoais e evolução: cirurgias para retirada de lipoma frontal; aquisições neuro-psico motoras foram adequadas.

Exame físico aos 30 anos: peso 97 kg ($P>97$), altura 169 cm ($P=25$), perímetro cefálico 60 cm ($P>98$), distância intercantal interna 4.0 cm ($P>97$). Macrocrania, protuberância de tecido mole e cicatriz cirúrgica envolvendo a região frontal e região supraorbitária à direita; assimetria facial; hipertelorismo ocular, anoftalmia à direita com pálpebra inferior hipoplástica e poucos cílios, na posição normal, e pálpebra superior pequena com cílios e lágrima, na lateral externa da região orbitária direita, sobrancelhas

anômalas à direita; nariz assimétrico, de base larga, fissura alar à direita, ponta e columela alargadas e sulcadas medianamente; hipoplasia mandibular direita; filtro longo; macrostomia à direita, entalhe mediano em lábio superior, palato alto; apêndices pré-auriculares à direita. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: coluna cervical normal.

Tomografia computadorizada de face e crânio-encefálica: lipoma de foice, lipomatose periorbitária à direita (Figura 21d).

Cariótipo: 46, XY.

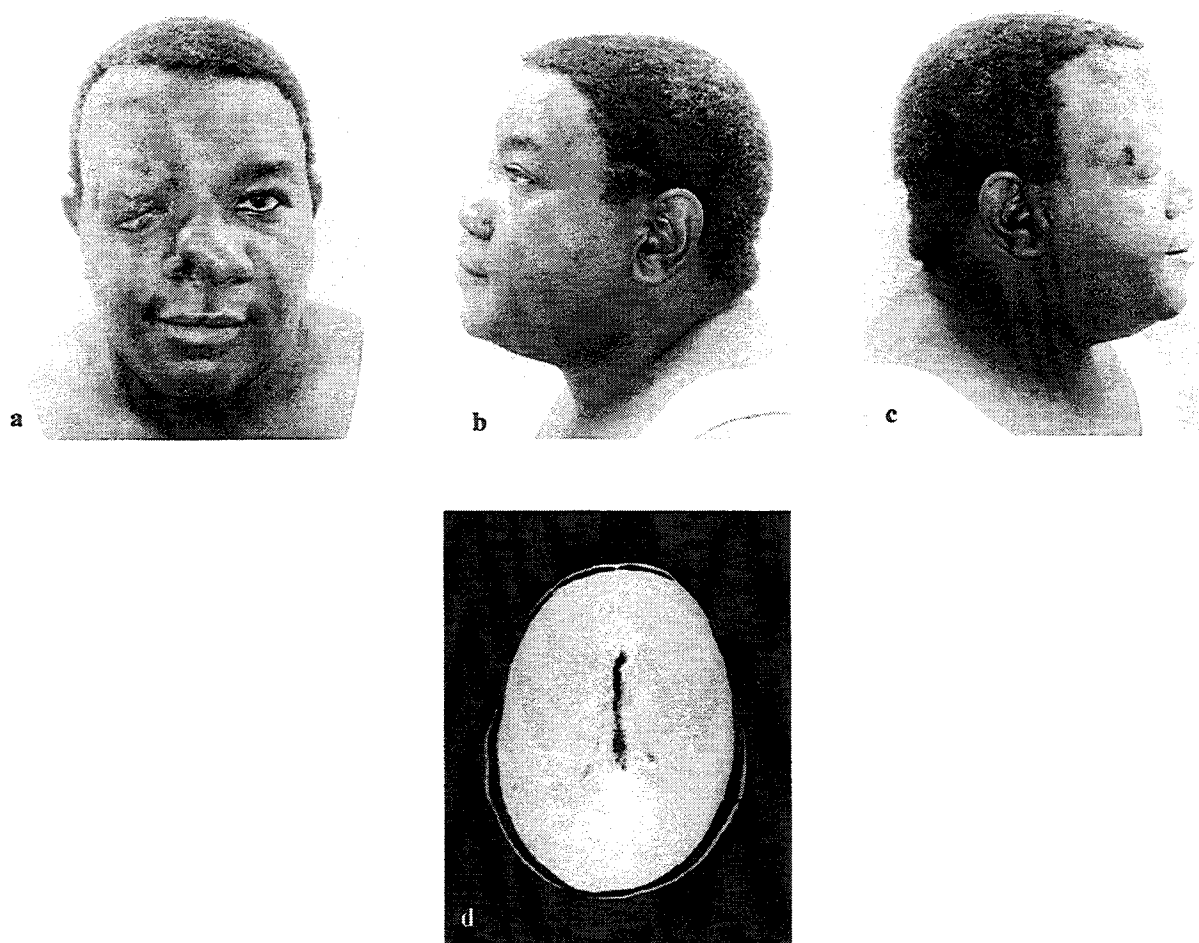


Figura 21: Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d) do Paciente 21

Paciente 22: GKMC (Figura 22a-b-c), sexo feminino, nascida em 1988, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 2700 g ($3 < P < 10$), comprimento 46 cm ($P = 3$) e perímetro cefálico 35 cm ($P > 50$).

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. A gestação transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 31 e 36 anos. Irmão, por parte de mãe, e demais familiares referidos como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: cirurgias para correção de fissura facial complexa e de encefalocele; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 2 anos: peso 10,2 kg ($P = 10$), altura 82 cm ($10 < P < 25$), perímetro cefálico 48 cm ($P = 50$), distância intercantal interna 5.2 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 8,5 cm ($P > 97$). Frontal proeminente, tumoração na região mediana e lateral direita estendendo-se da glabella à fontanela anterior, implantação anômala dos cabelos na linha anterior circundando a lateral direita da tumoração e dirigindo-se em direção à órbita direita; assimetria facial; hipertelorismo ocular, telecanto, fendas palpebrais oblíquas para baixo; coloboma no terço interno da pálpebra inferior direita, entalhe no terço interno da pálpebra superior direita e sinéquia entre ambas no canto interno do olho; microftalmia e coloboma de retina à direita; asa e meato nasal esquerdos presente e desviado para este lado, septo nasal ausente, fenda de asa nasal direita ampla que, juntamente com a fissura de lábio e palato complexa homolateral, expõe toda a nasofaringe; macrostomia às custas do aumento da comissura labial direita; hipoplasia mandibular direita, micrognatia; pavilhão auricular direito menor que o esquerdo, lóbulo, trágus e anti-trágus hipoplásicos, concha diminuída e meato acústico externo exposto, estreitado e permeável; três apêndices e duas fossetas na região pré-auricular à direita. Avaliação cardiológica normal. Aos 11 anos: peso e altura dentro da normalidade; inteligência normal.

Exames complementares:

Ultra-sonografia renal, urografia excretora e uretrocistografia miccional: normais

Avaliação radiológica: extenso defeito de fechamento da linha média com comprometimento da hemiface direita, falha óssea frontal estendendo-se da região supraorbitária até a sutura coronal, defeito de fechamento da parede lateral da órbita direita,

distância interorbitária aumentada, estrutura óssea esfenoidal aparentemente septada na linha média em sua porção anterior; coluna cervical normal.

Tomografia computadorizada de face e crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, falha óssea frontal anterior e mediana, desarranjo das estruturas ósseas com grave comprometimento da linha média e da região lateral e orbitária da hemiface direita, herniação de parênquima cerebral (encefalocele) através da região mediana do assoalho da fossa anterior em direção ao palato (Figura 22c-d).

Cariótipo: 46, XX.

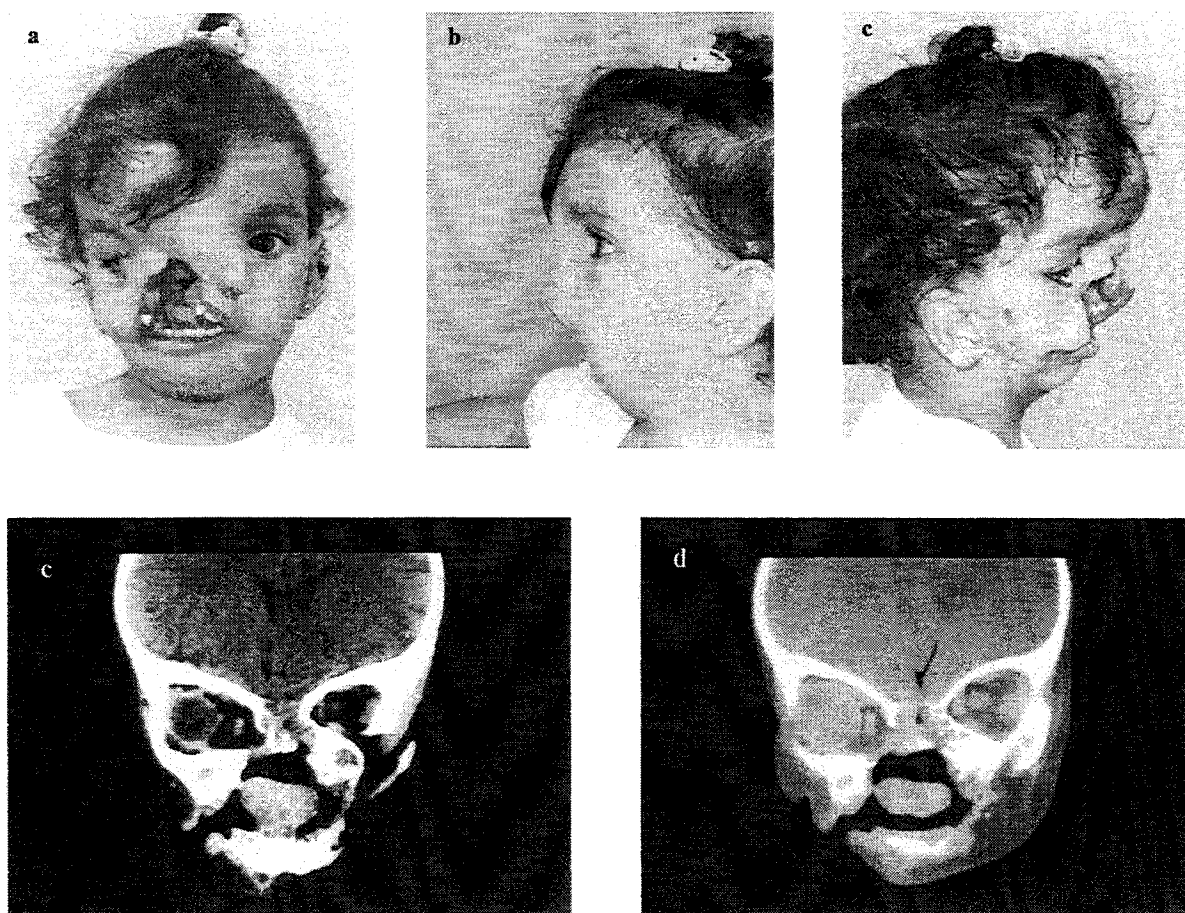


Figura 22: Aspectos clínicos (a-b-c) e tomografia computadorizada de face(c-d) da Paciente 22

Paciente 23: PGC (Figura 23a-b-c), sexo masculino, nascido em 1990, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 2600 g (P=3), comprimento 47 cm (P=3).

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IG IP. A gestação do paciente transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 30 e 35 anos.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 2 anos: peso 11 kg (P=10), altura 84 cm (P=25), perímetro cefálico 47 cm (P<50), distância intercantal interna 5.0 cm (P>97), distância intercantal externa 10.0 cm (P>97). Cabelos de implantação em V na região frontal mediana; assimetria facial; hipertelorismo ocular, telecanto, fendas palpebrais oblíquas para baixo; nariz de base alta e larga, dorso e ponta largos, asas hipoplásicas, fissura alar bilateral, columela alargada, fistula em fundo cego na linha mediana da base da columela e na linha da comissura bucal em direção ao pavilhão auricular direito; filtro plano e longo; hipoplasia malar, hipoplasia mandibular direita; fissura unilateral de lábio e palato, apinhamento dentário; orelhas rodadas posteriormente; apêndices pré-auriculares bilateralmente. Aos 8 anos: peso e altura dentro da normalidade, escolaridade adequada, inteligência normal.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada de face e crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, redução do diâmetro látero-lateral da mandíbula com hipoplasia do ramo e côndilo à direita, desvio do septo nasal para a direita, calcificação na região occipito-parietal esquerda, 4º ventrículo alargado, espessa calcificação da foixe cerebral anteriormente, lipoma de corpo caloso, encéfalo normal (Figura 23d-e).

Cariótipo: 46, XY.

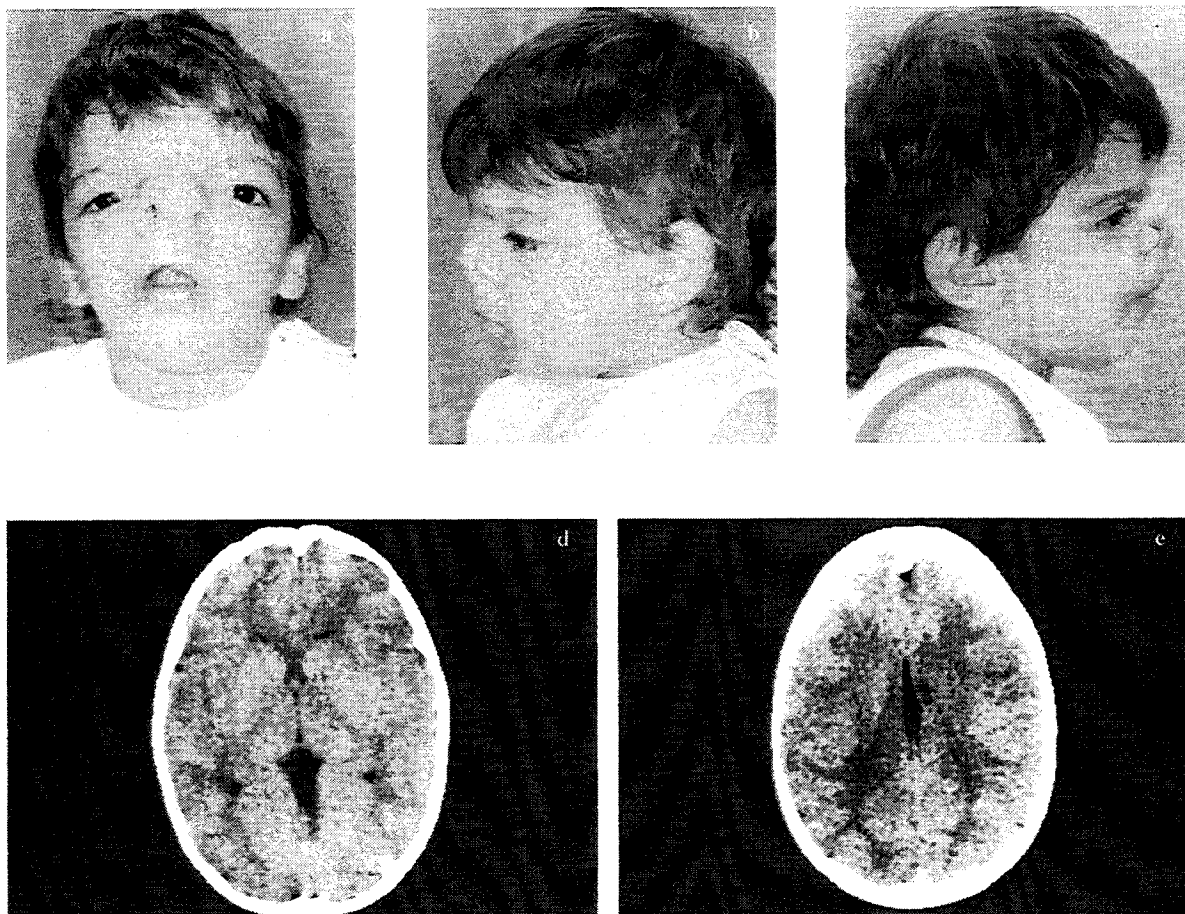


Figura 23: Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e) do Paciente 23

Paciente 24: JRMR (Figura 24a-b-c), sexo masculino, nascido em 1982, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3600 g ($50 < P < 75$).

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIIG IIIP. Sem intercorrências durante a gestação e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 23 e 28 anos. Pé torto em irmão do paciente e anomalias de membros inferiores (não especificadas) em prima materna em segundo grau.

Antecedentes pessoais e evolução: bronquite de repetição; cirurgia para correção nasal; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 8 anos: peso 22,5 kg ($P=25$), altura 135 cm ($90<P<97$), perímetro cefálico 52 cm ($P<50$), distância intercantal interna 4.2 cm ($P>97$), distância intercantal externa 9.0 cm ($75<P<97$), rimas oculares direita e esquerda 2.4 cm ($P<50$). Braquicefalia, cabelos de implantação anômala na linha anterior e rebaixada na linha posterior; assimetria facial; hipertelorismo ocular, telecanto, blefarofimose, hipoplasia de punctas, implantação anômala das sobrancelhas; nariz assimétrico, de base alta e larga, dorso e ponta largos, asas nasais hipoplásicas, fissura alar à esquerda, columela alargada, fistula em fundo cego na linha mediana da base da columela; filtro plano e longo; hipoplasia malar, hipoplasia mandibular direita; lábio superior fino e com entalhe mediano, palato alto, apinhamento dentário; orelhas proeminentes, grandes e com hélices simplificados; apêndices pré-auriculares bilaterais; hipertricrose. Aos 16 anos: perda auditiva condutiva à esquerda e neurossensorial à direita; atraso mental (alfabetizado aos 12 anos, dificuldade de aprendizagem, frequentando escola profissionalizante).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: braquicefalia, distância interorbitária aumentada, verticalização das asas esfenoidais, jugus esfenoidal verticalizado, sela túrcica em J deitado, imagem de calcificação na linha mediana.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, calcificação na linha média inter-hemisférica anterior, imagem compatível com lipoma de corpo caloso (Figura 24d).

Cariótipo: 46, XY.

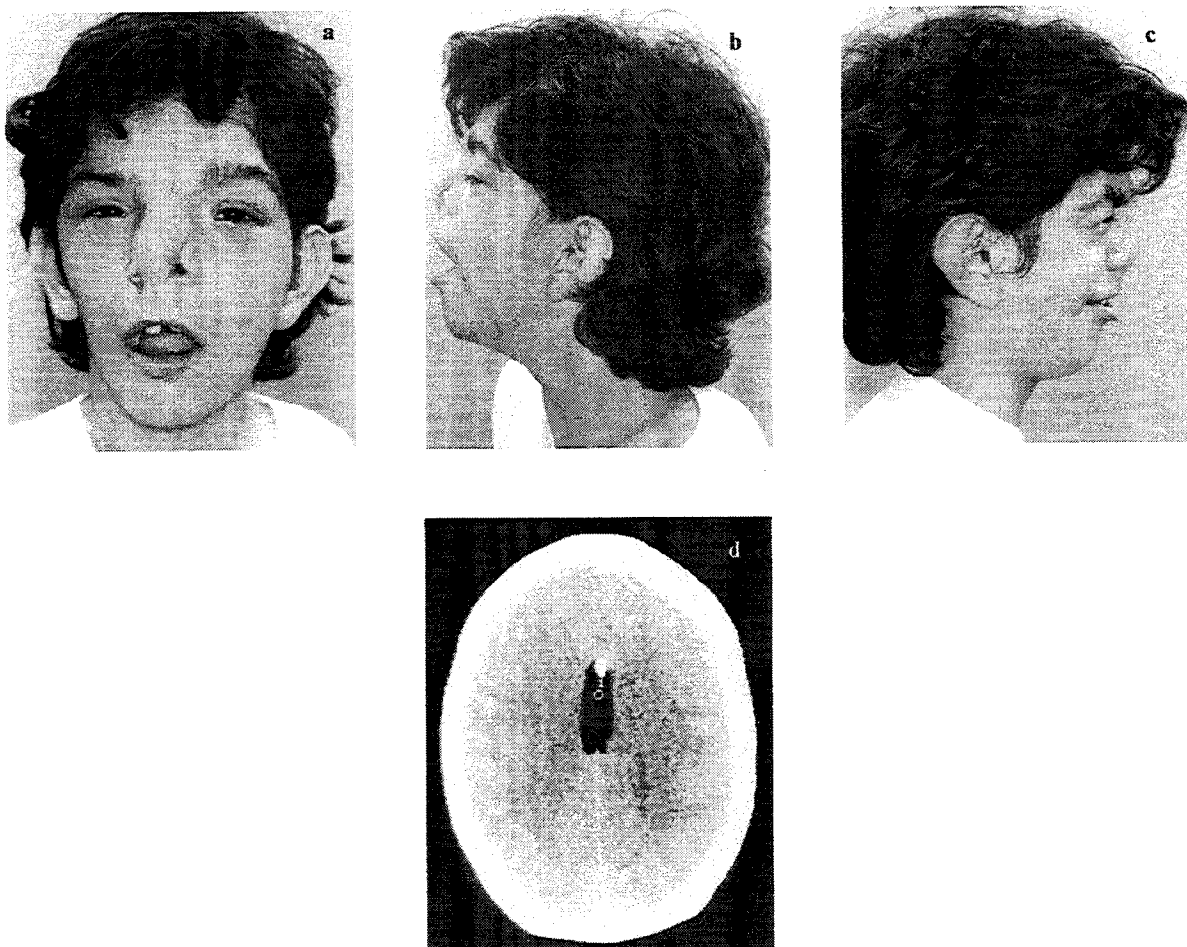


Figura 24: Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d) do Paciente 24

Tabela 8: Dados clínicos de pacientes da literatura e da presente casuística (pacientes 20 a 24) portadores de displasia frontonasal e anomalias de 1º arco branquial

Dados clínicos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				11				Presente casuística					Total %
Paciente		2		2	1	2	2		6	7		1	2	3	4		20	21*	22	23	24		
Sexo	M	F	F	F	M	F	F	F	F	M	M	M	M	M	F	M	M	M	F	M	M	12M/9F	
Cariótipo	NR	NL	NL	NR	NR	NR	NL	NL	NR	NR	NR	NL	NR	NR	NR	NL	NL	NL	NL	NL	NL		
Crânio e Face																							
Defeito de osso frontal	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	38%	
Lipoma frontal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	5%	
Assimetria facial	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	62%	
Implantação anômala do cabelo	NR	NR	+	NR	NR	NR	+	+	+	+	-	NR	+	NR	-	+	-	-	+	+	+	64%	
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%	
Micro/Anofalmia	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	14%	
Colobomas palpebrais	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	33%	
Dermóide epibulbar	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	81%	
Nariz de base larga	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%	
Ponta nasal bífida	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	71%	
Fissura alar	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	53%	
Apêndices nasais	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	24%	
Múltiplos apêndices faciais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	9,5%	
Fosseta base da columela	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	FLP	FLP	FLP	+	-	-	+	+	19%	
Fissura de lábio e palato	-	FLP	EM	FLP	-	-	FC	-	FLP	FLP	EM	-	FP	FLP	FLP	FLP	EM	EM	FC	FLP	EM	76%	
Macrostomia	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	43%	
Hipoplasia mandibular	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	48%	
Anomalias auriculares	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	53%	
Apêndices pré-auriculares	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%	
Sistema Nervoso Central																							
Encefalocele	+	NR	+	NR	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	19%	
Hidrocefalia	+	NR	-	NR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5%	
Lipoma inter-hemisférico	-	NR	-	NR	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	31,5%	
Calcificação de foice cerebral	-	NR	-	NR	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	33%	
Hipoplasia de corpo caloso	-	NR	-	NR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	5%	
Atraso Mental	NR	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	15%	

Legenda: +: sinal presente; -:sinal ausente; NL: normal; NR: sinal não referido; M: sexo masculino; F: sexo feminino; FLP: fissura lateral de lábio e palato; FP: fissura de palato; FC: fissura complexa;

EM: entalhe mediano de lábio.

1: GUPTA *et al.* (1968); 2: FLEISCHER-PETERS (1969); 3: TARATETA *et al.* (1978); 4: CASTILLO *et al.* (1983); 5: GOLABI *et al.* (1983); 6: FONTAINE *et al.* (1983);

7: MUSARELLA & YOUNG (1986) ; 8: NAIDICH *et al.* (1988); 9: TORIELLO *et al.* (1995); 10: CASEY *et al.* (1996); 11: AL-GAZALI *et al.* (1996).

* Publicado em 1997 (GUION-ALMEIDA & LOPES, Clin. Dysmorphol. 6, 251-255)

A Tabela 8 mostra a frequência de sinais clínicos em pacientes, da literatura e da presente casuística (pacientes de 20 a 24), portadores de DFN associada a anomalias de 1º arco branquial. Hipertelorismo ocular e base nasal alargada (sinais decorrentes de alterações do processo frontonasal) e apêndice pré-auricular (sinal decorrente de alterações do 1º arco branquial) foi observado em 100% dos casos. Lipoma frontal foi observado apenas no paciente 21 da presente casuística.

Displasia frontonasal, decorrente de morfogênese anormal do processo frontonasal, pode ocorrer isoladamente ou como parte do espectro clínico de condições fenotipicamente variáveis e geneticamente heterogêneas (GORLIN *et al.*, 1990). As principais manifestações clínicas estão confinadas ao crânio e face e incluem: crânio anterior bifido, implantação anterior dos cabelos em V, hipertelorismo, fissuras faciais medianas, base nasal larga, ponta nasal bifida e fissura de asa nasal (SEDANO & GORLIN, 1988). O termo espectro oculoauriculovertebral refere-se à associação de anomalias como apêndices pré-auriculares, anomalias auriculares, hipoplasia mandibular, macrostomia, defeitos vertebrais, e dermóide epibulbar (GORLIN *et al.*, 1990). A associação de displasia frontonasal e anomalias de 1º e 2º arcos branquiais, em um mesmo paciente, é raramente observada e, cerca de 16 casos com este padrão de anomalias foram relatados em literatura pertinente (GUPTA *et al.*, 1968, FLEISCHER-PETERS, 1969, TARATETA *et al.*, 1978, CASTILLO *et al.*, 1983, FONTAINE *et al.* 1983, GOLABI *et al.*, 1983, MUSARELLA & YOUNG, 1986, NAIDICH *et al.*, 1988, TORIELLO *et al.*, 1995, AL-GAZALI *et al.*, 1996, CASEY *et al.*, 1996, GUION-ALMEIDA & LOPES, 1997). Na presente casuística, 5 pacientes (pacientes 20 a 24) apresentam, sinais clínicos pertencentes ao espectro frontonasal e ao espectro oculoauriculovertebral. A Tabela 8 mostra os sinais clínicos dos pacientes (literatura e presente casuística) com este padrão de anomalias. Dos 21 pacientes analisados, 12 pertenciam ao sexo masculino e 9, ao feminino. Não se detectou anormalidades cromossômicas nos 11 pacientes submetidos a exame citogenético. Consangüinidade parental não foi observada e, recorrência em irmãos foi referida por GOLABI *et al.* (1983) que, embora não descartando fator ambiental, propuseram, para esta condição, modelo de herança autossômico recessivo. No entanto, os demais relatos sugerem tratar-se de uma síndrome de padrão de recorrência. Os sinais clínicos, neste grupo de pacientes, estão confinados ao crânio e face, e cardiopatia congênita (FONTAINE *et al.*,

1983) e defeitos vertebrais (GOLABI *et al.*, 1983) foram achados de ocorrência ocasional. Anofthalmia/microftalmia presente no paciente 6 de NAIDICH *et al.* (1988) e, nos pacientes 21 e 22 da presente casuística, embora não como sinal cardinal, pode ocorrer no espectro oculoauriculovertebral. O aspecto facial dos pacientes descritos em literatura tem se mostrado variável sugerindo heterogeneidade clínica para esta condição. Formas leves (CASTILLO *et al.*, 1983) até extenso comprometimento facial, com fissuras complexas envolvendo a região oral e nasal, tem sido descrito (caso 2 de FONTAINE *et al.*, 1983, ALGAZALI *et al.*, 1996). Dermóide epibulbar e envolvimento bilateral de arco branquial são achados constantes nestes pacientes. Para os pacientes 20 a 24 da presente casuística, embora apresentem sinais do espectro frontonasal e do espectro oculoauriculovertebral, algumas considerações devem ser feitas. O paciente 20 apresenta sinais clínicos como dermóide epibulbar, envolvimento bilateral de arcos branquiais e sinais característicos de displasia frontonasal o que o caracteriza como portador da síndrome oculoauriculofrontonasal. Nos pacientes 21 e 22 não se observou dermóide epibulbar e as alterações faciais, em ambos, são extensas e envolve a hemiface direita preservando totalmente o lado oposto. Este achado sugere a possibilidade destas anomalias representarem disrupturas, neste caso, não se trataria da síndrome oculoauriculofrontonasal, embora tanto o processo frontonasal como o 1º arco branquial estejam comprometidos. Por outro lado, lipoma frontal, presente no paciente 21, e sinal não observado na síndrome oculoauriculofrontonasal, pode representar uma alteração primária do mesênquima determinando migração ou desenvolvimento de grupos de células não próprias para este campo de desenvolvimento, induzindo erros de migração das células primárias deste campo e resultando em erros de fechamento. Já os pacientes 23 e 24, apresentam um aspecto facial bastante idêntico, com assimetria facial, envolvimento bilateral de 1º arco branquial representado por apêndices pré-auriculares e sinais de displasia frontonasal, como, hipertelorismo, nariz de base larga e fissura alar. Ambos apresentavam uma fosseta na base da columela e lipoma de corpo caloso. Atraso mental estava presente no paciente 24. Embora haja envolvimento dos mesmos campos da síndrome oculoauriculofrontonasal, o aspecto facial dos pacientes 23 e 24 não lembra o dos pacientes com este quadro, o que leva a supor que ambos apresentem uma síndrome nova de padrão de recorrência de etiologia desconhecida.

Em conclusão, dos pacientes 20 a 24, da presente casuística, o 20 é portador do quadro clínico típico da síndrome oculoauriculofrontonasal e os demais, apesar de apresentarem anomalias pertencentes ao espectro oculoauriculofrontonasal, muito provavelmente apresentam condições distintas. A síndrome oculoauriculofrontonasal é uma síndrome de padrão de recorrência, clinicamente variável e deve ser diferenciada principalmente da displasia frontofacial (MIM 229400). Esta condição é caracterizada por defeitos de linha média de face associados a anomalias oculares variáveis, deformidade de asa nasal e hipoplasia malar. Embora haja sobreposição de sinais clínicos entre ambas, apêndices pré-auriculares, sinal cardinal da síndrome oculoauriculofrontonasal não foi, até o momento, descrito na displasia frontofacial (MIM 229400).

6.1.8. Grupo 8: Pacientes portadores de atraso de crescimento e de desenvolvimento, anomalias estruturais do sistema nervoso central e primeiro arco branquial, anoftalmia, a/hipoplasia heminasal e fissura atípica de lábio e palato

Paciente 25: ACC (Figura 25a-b-c), sexo feminino, nascida em 1987, em boas condições, de parto cesáreo, peso 2750 g (P=10), comprimento 47 cm (P=10).

Dados gestacionais e familiares: primeira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe GII PII. A gestação transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 28 e 30 anos. Recorrência ou outras anomalias nos familiares foram negadas.

Antecedentes pessoais e evolução: correção de meningocele, queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 45 dias: peso 3590 g (P=10), comprimento 49.5cm (P<3), perímetro cefálico 35 cm (P=3). Microplagiocefalia, frontal amplo e assimétrico, fontanela anterior ampla com desvio da sutura sagital para a direita; tumoração medindo 3 cm de diâmetro localizada na região parieto-occipital, encefalocele esfeno-etmoidal-orbitária direita; anoftalmia e ausência de sobrancelhas à direita; ausência de estruturas medianas do

nariz (septo e columela), do lábio superior e do palato com formação de fissura ampla e de forma quadrangular; hipoplasia malar; estreitamento bilateral dos condutos auditivos, apêndices pré-auriculares. Aos 8 anos: déficit de crescimento, hipotonia, atraso neuro-psicomotor grave (senta sozinha, não anda, não mantém contato com o ambiente, linguagem ausente). Avaliação audiológica: moderado déficit auditivo de condução.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: calcificação parasagital à direita, ausência de estruturas ósseas da órbita direita e deslocamento lateral da esquerda, múltiplos defeitos da calota craniana, ampla falha óssea da maxila superior, hipoplasia da porção média da face.

Ressonância magnética crânio-encefálica: ausência de estruturas oculares à direita; grande encefalocele estendendo-se através do etmóide, esfenóide, e órbita direita, heterotopia de substância cinzenta na porção anterior do lobo temporal, grande lipoma na linha média da fossa anterior, ventrículos laterais paralelos, agenesia de corpo caloso (Figura 25d-e-f).

Cariótipo: 46, XX.

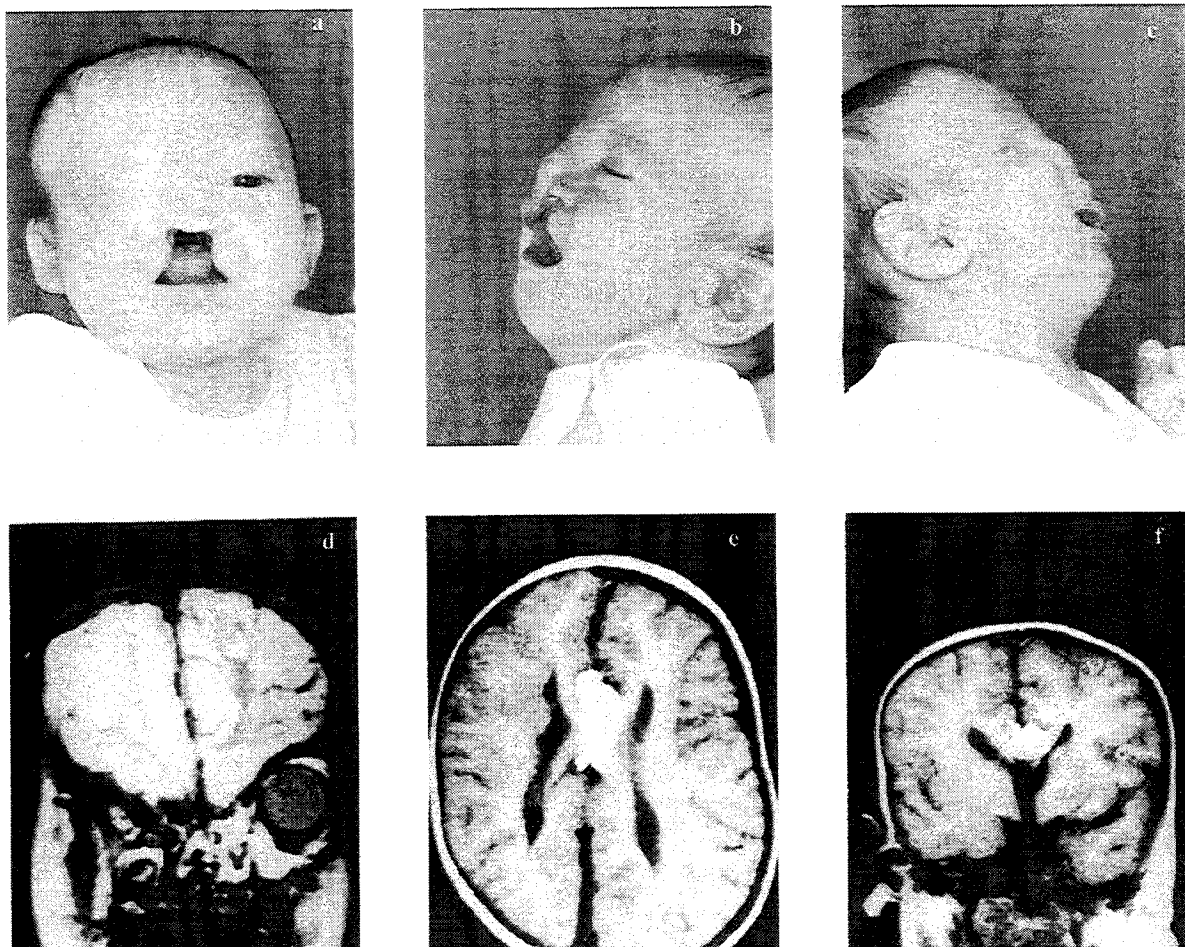


Figura 25: Aspectos clínicos (a-b-c) e RNMCE (d-e-f) da Paciente 25

Paciente 26: JOL (Figura 26a-b-c), sexo masculino, nascido em 1995, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3750 g ($50 < P < 75$).

Dados gestacionais e familiares: décimo filho de casal normal e consanguíneo ($F=1/16$), mãe GXII PXI, um aborto sem causa aparente. A gestação transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 39 e 46 anos. Um irmão, por parte de mãe, normal; cinco irmãs normais; 3 irmãos, aparentemente normais, que foram à óbito na primeira semana após crises de cianose; um irmão portador de surdo-mudez, cardiopatia congênita e atraso neuro-psico-motor.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 21 meses: peso 8,7 kg ($P<3$), altura 77cm ($P=3$), perímetro cefálico 44.5 cm ($P<50$). Frontal amplo; assimetria facial; hipertelorismo ocular, anoftalmia à esquerda; nistagmo; estruturas nasais à esquerda e estruturas nasais medianas ausentes; fissura de lábio e palato ampla e atípica; hipoplasia malar; apêndice pré-auricular à esquerda. Avaliação cardiológica normal. Aos 4 anos e 7 meses: peso e altura abaixo do percentil 10 e perímetro cefálico abaixo do percentil 3, atraso neuro-psico-motor (marcha independente aos 3 anos, início da linguagem aos 2 anos).

Exames complementares:

Ultra-sonografia renal: normal

RX de coluna cervical: normal.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: remanescente do globo ocular à esquerda, ventrículos laterais paralelos, fissura inter-hemisférica contínua sugerindo agenesia de corpo caloso (Figura 26d-e).

Cariótipo: 46, XY.

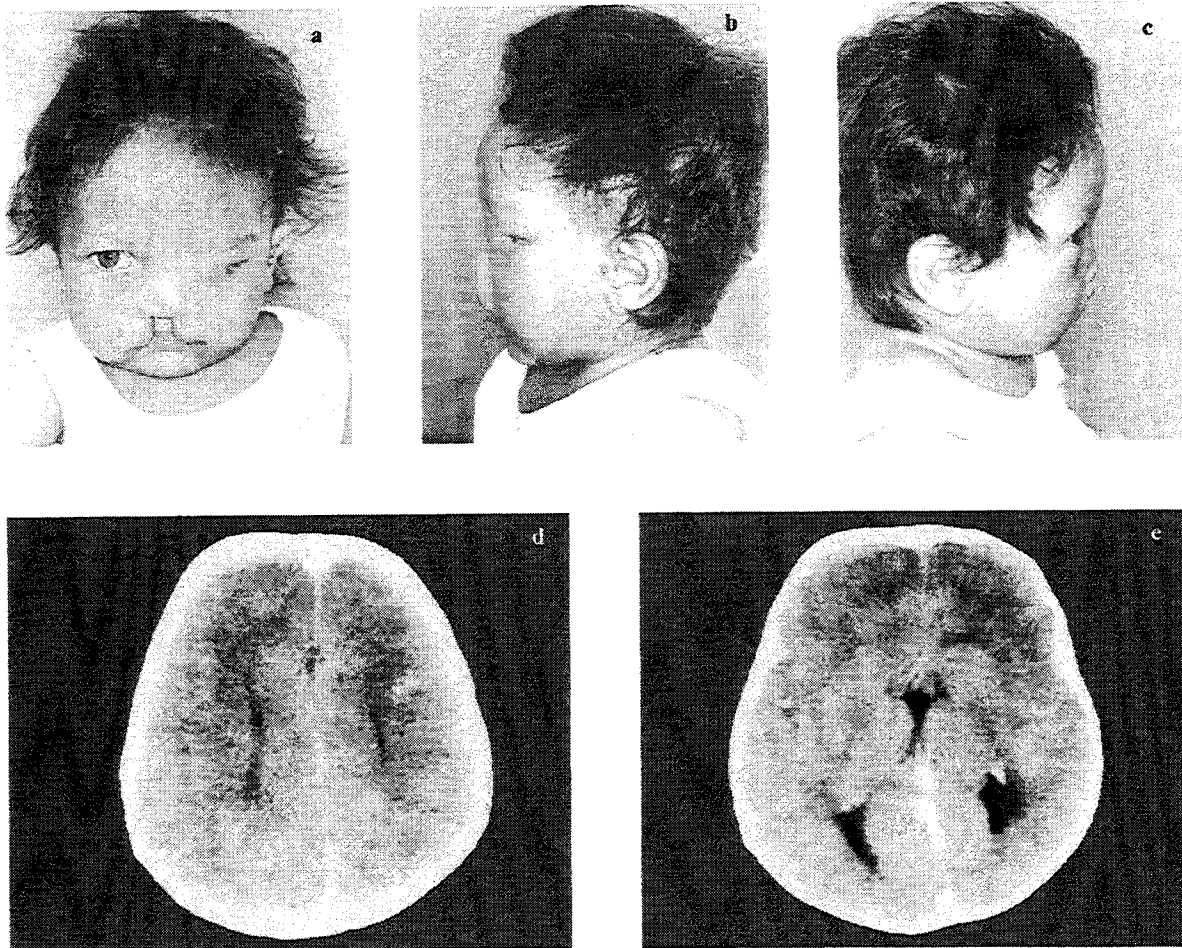


Figura 26: Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e) do paciente 26

Paciente 27: JHML (Figura 27a-b-c); sexo masculino, nascido em 1992, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3200 g ($P=50$), comprimento 50 cm ($50 < P < 75$).

Dados gestacionais e familiares: quinto filho de casal normal e não consanguíneo, mãe VG VP. A gestação do paciente transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 27 e 31 anos.

Antecedentes pessoais e evolução: atraso nas aquisições neuro-psico-motoras. Óbito.

Exame físico aos 4 meses e 10 dias: peso 3810 g ($P<3$), comprimento 58 cm ($P<3$), perímetro cefálico 39 cm ($P<50$). Déficit de crescimento, frontal amplo e com depressão supraorbitária à esquerda, fontanela anterior ampla; assimetria facial, hipertelorismo ocular, anoftalmia à esquerda, sobrancelha anômala e escassa à esquerda, pequena fenda palpebral com presença de cílios; nariz de base alargada, estruturas nasais à esquerda e estruturas nasais medianas ausentes; ampla fissura de lábio e palato estendendo-se à esquerda; hipoplasia malar; hipoplasia mandibular esquerda, micrognatia; agenesia de pavilhão auricular e conduto auditivo externo com presença de massa tecidual de localização anteriorizada e rebaixada; hipotonia acentuada e atraso neuro-psico-motor. Avaliação cardiológica: tetralogia de Fallot.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: órbitas assimétricas, ampla fenda mediana.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: globo ocular esquerdo ausente; grande encefalocele estendendo-se através do etmóide, esfenóide e órbita esquerda; grande cisto envolvendo a linha média da fossa média e anterior; áreas de heterotopia de substância cinzenta principalmente à esquerda; agenesia parcial de vermis e de hemisfério cerebelar esquerdo; agenesia de corpo caloso (Figura 27d-e-f).

Cariótipo: 46, XY.

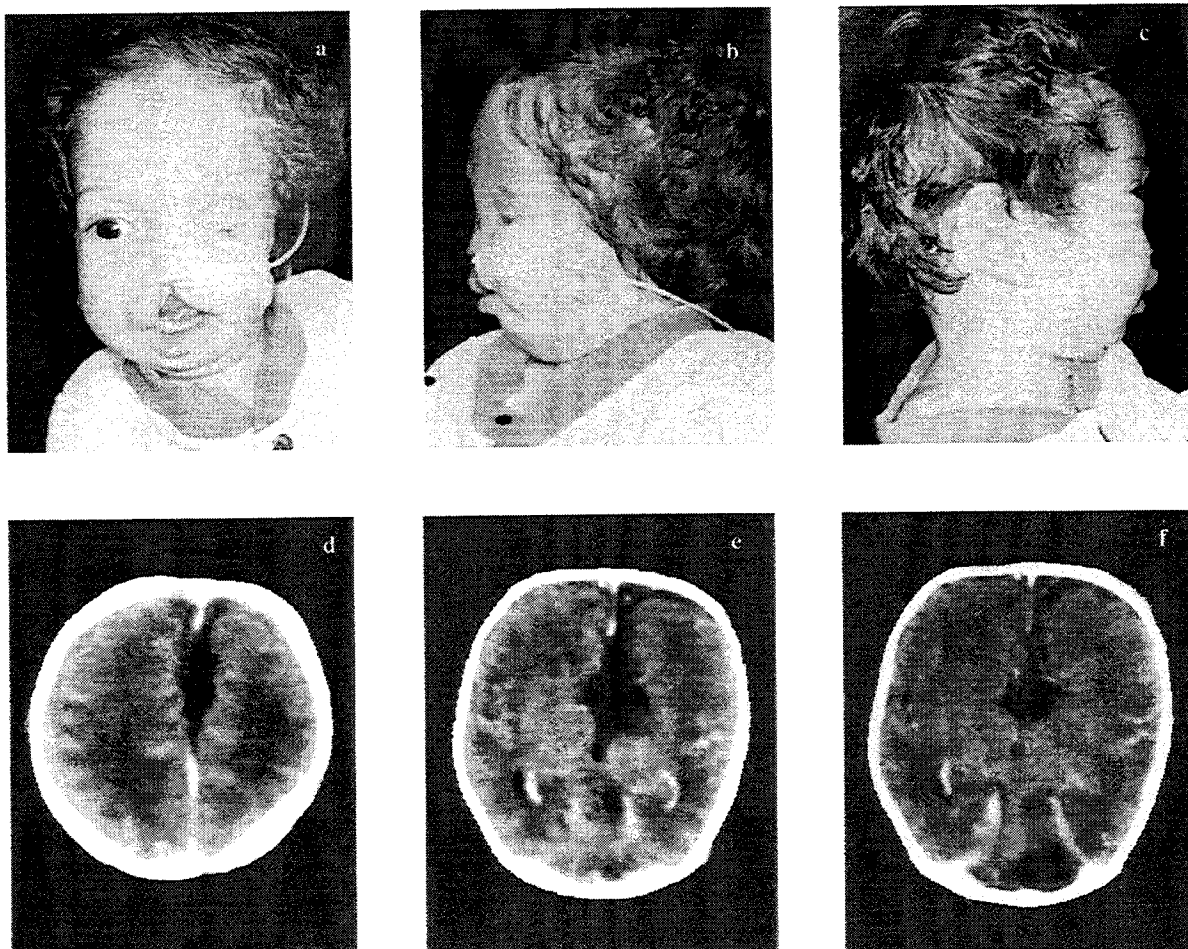


Figura 27: Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e-f) do Paciente 27

Paciente 28: PSMS (Figura 28a-b-c), sexo masculino, nascido em 1993, em boas condições, de parto cesáreo, peso 3400 g (P=50).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe GII PII. A gestação transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 18 e 28 anos. Recorrência ou outras anomalias nos familiares foram negadas.

Antecedentes pessoais e evolução: convulsão; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 12 dias: peso 3310 g ($25 < P < 50$), comprimento 50.5cm ($P=25$), perímetro cefálico 40 cm ($P > 98$). Macroplagiocefalia, frontal amplo e assimétrico, fontanela anterior ampla, protuberância na sutura metópica estendendo-se entre a órbita esquerda e o nariz; assimetria facial; hipertelorismo ocular, anoftalmia à esquerda; estruturas nasais à esquerda e estruturas nasais medianas ausentes; fissura de lábio e palato ampla e atípica; hipoplasia malar; orelhas com hipoplasia de trágus e lóbulos largos; apêndice pré-auricular à esquerda; criptorquidia à esquerda, hipoplasia genital; hipotonia. Aos 14 meses: déficit de crescimento, perímetro cefálico acima do percentil 98, nistagmo, fontanela tensa, desvio do pescoço para a lateral esquerda, assimetria torácica e acentuado atraso no desenvolvimento neuro-psico-motor (controle cervical ausente). Avaliação cardíaca normal.

Exames complementares:

Ultra-sonografia abdominal e renal: normais.

Avaliação radiológica: órbitas, clivus e esfenóide de forma alteradas, ampla falha óssea na região maxilar superior; múltiplos defeitos de vértebras cérvico-torácicas com hemivértebra em C5-7; costelas delgadas.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: ausência de estruturas oculares à esquerda; grande encefalocele estendendo-se através do etmóide, esfenóide, e órbita esquerda; grande cisto envolvendo a linha média da fossa média e anterior e conectando-se ao ventrículo lateral esquerdo; áreas de heterotopia de substância cinzenta; agenesia de corpo caloso (Figura 28d-e).

Cariótipo: 46, XY.

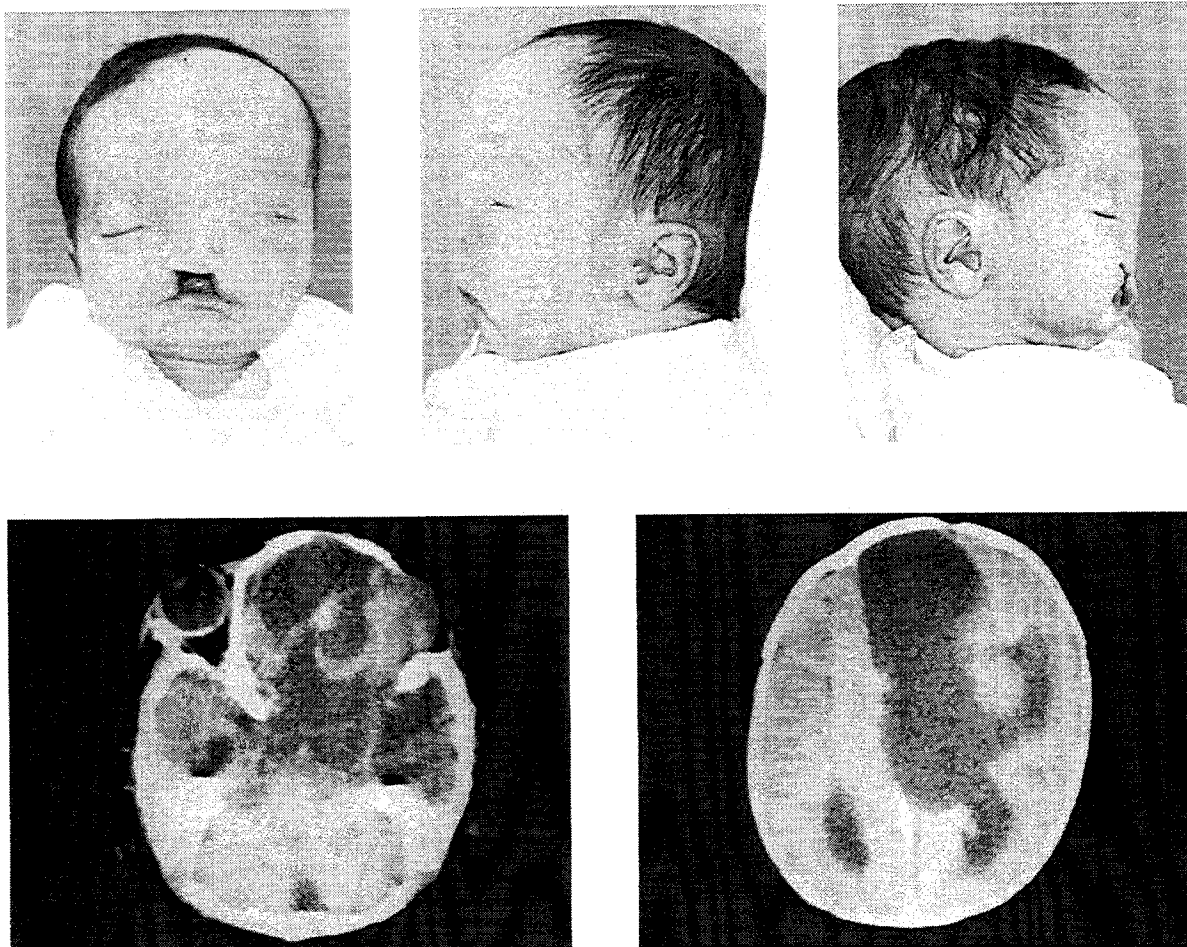


Figura 28: Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e) do Paciente 28

Tabela 9: Dados clínicos dos pacientes 25, 26, 27 e 28 da presente casuística.

Dados clínicos	Presente casuística			
	Paciente 25*	Paciente 26*	Paciente 27*	Paciente 28*
Paciente	F	M	M	M
Sexo	-	1/16	-	-
Consanguinidade parental	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY
Cariótipo				
Crânio e Face				
Frontal amplo/assimétrico	+	+	+	+
Assimetria facial	+	+	+	+
Protuberância paranasal	+	+	+	+
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+
Anoftalmia	+	+	+	+
A/hipoplasia heminasal	+	+	+	+
Hipoplasia malar	+	+	+	+
Fissura de lábio e palato ampla e atípica	+	+	+	+
Anomalias de pavilhão auricular/conduto auditivo	+	-	+	+
Apêndices pré-auriculares	+	+	+	+
Sistema nervoso central				
Encefalocele eseno-etmoidal	+	-	+	+
Heterotopia de substância cinzenta	+	-	+	+
Lipoma de linha média	+	-	-	-
Anomalia estrutural/agenesia de corpo caloso	+	+	+	+
Hipotonia	+	-	+	+
Atraso neuro-psico-motor	+	+	+	+
Outros				
Déficit de crescimento	+	+	+	+
Cardiopatia congênita (tetralogia de Fallot)	-	-	+	-
Hipoplasia genital/criptorquidia	-	-	-	+
Anomalias vertebrais	-	-	-	+

Legenda: +: sinal presente; -:sinal ausente; M: sexo masculino; F: sexo feminino.

* Publicado por GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA (Am. J. Med. Genet. 87:245-250, 1999)

As manifestações clínicas dos pacientes 25, 26, 27 e 28, da presente casuística, encontram-se na Tabela 9. Cardiopatia congênita foi observado apenas no paciente 27 e, anomalias genitais e defeitos vertebrais, no paciente 28.

Os pacientes 25, 26, 27 e 28 da presente casuística, recentemente relatados por GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA (1999), eram portadores de um conjunto de anomalias caracterizadas por atraso de crescimento e de desenvolvimento, anomalias estruturais do sistema nervoso central (principalmente, a/hipoplasia de corpo caloso), frontal proeminente, assimetria facial, anoftalmia, a/hipoplasia heminasal, apêndices pré-auriculares, anomalias de orelha externa e fissura atípica de lábio e palato (Tabela 9). Excluindo a a/hipoplasia heminasal, os demais sinais podem ocorrer, isolados ou em associação, nos pacientes com síndrome de Goldenhar (ROLLNICK *et al.*, 1987, SCHRANDER-STUMPEL *et al.*, 1992). Envolvimento do processo frontonasal e do 1º arco branquial é encontrado nos portadores da síndrome oculoauriculofrontonasal (MIM 601452), porém, a/hipoplasia heminasal, anomalia estrutural do sistema nervoso central e atraso neuro-psico-motor não são sinais característicos desta condição (GUION-ALMEIDA & LOPES, 1997). Agenesia heminasal com anomalias associadas é outra condição genética que deve ser diferenciada do quadro clínico dos pacientes 25 a 28 da presente casuística. VAN KEMPEN *et al.* (1997), em uma revisão sobre agenesia heminasal, comentaram que a presença de outras anomalias não é a regra e que, embriologicamente, a alteração nasal é decorrente de um desenvolvimento anormal dos placódios nasais. Para os pacientes 25 a 28, o mais provável é que a alteração primária ocorra na cartilagem pré-cordal, resultando em anomalias de septo e levando à fissura atípica que envolve a linha média. O quadro clínico peculiar destes pacientes e a inexistência, até o presente momento, de relatos similares na literatura pertinente, sugerem fortemente a possibilidade de tratar-se de uma síndrome nova com envolvimento do processo frontonasal. Sinais clínicos como, cardiopatia congênita (paciente 27), anomalia genital e defeito vertebral (paciente 28), podem, ou não, pertencer ao espectro fenotípico desta condição. Apesar da consangüinidade parental em um dos casos (paciente 26), não podemos, neste estágio inicial de delineamento da síndrome, afirmar que a etiologia é autossômica recessiva, o que dificulta um aconselhamento genético adequado.

6.1.9. Grupo 9: Pacientes portadores de displasia frontonasal grave e displasia frontonasal acromélica

Paciente 29: FRV (Figura 29a-b), sexo masculino, nascido em 1998, em regulares condições, de parto normal e a termo, peso 2630 g (3<P<10), comprimento 46 cm (P<3).

Antecedentes pessoais e evolução: cirurgia para correção de encefalocele frontal, retirada de apêndices cutâneos, palatoplastia; aquisições neuro-psico-motoras adequadas.

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 27 e 26 anos. Casos similares nos familiares foram negados.

Exame físico aos 20 meses: peso 11,7 kg (P=50), altura 81 cm (P=10), perímetro cefálico 50 cm (P>50). Fontanelas amplas, frontal amplo com protuberância mediana que se estende até a base nasal, vários apêndices cutâneos sobre esta tumoração; acentuado hipertelorismo ocular, telecanto; nariz bífido com separação completa das narinas; fissura de palato; orelhas com discreta rotação posterior. Desenvolvimento neuro-psico-motor adequado para a idade.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada de seios da face e crânio-encefálica: falha óssea frontal ampla, grande afastamento das órbitas, ausência de septação da cavidade nasal que mostra-se alargada, narinas projetando-se divergentes e afastadas da linha média, ausência de formação dos seios paranasais, paralelismo dos ventrículos laterais indicativos de anomalia estrutural de corpo caloso (Figura 29c-d-e).

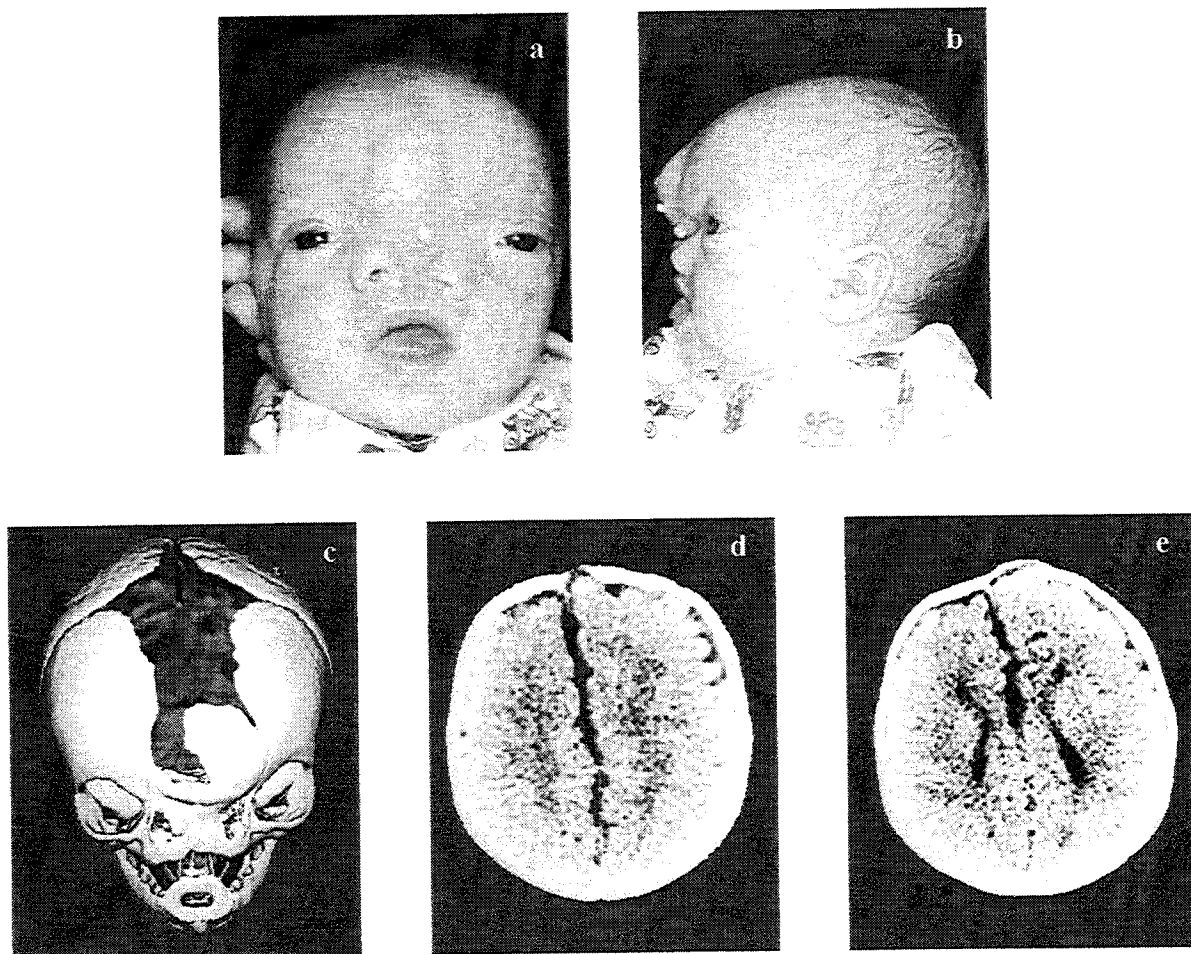


Figura 29: Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d-e) do Paciente 29

Paciente 30: PHRB (Figura 30a-b), sexo masculino, nascido em 1990, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 2800 g ($3 < P < 10$), comprimento 47 cm ($P = 3$).

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras adequadas.

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 24 e 23 anos. Irmão e demais familiares foram relatados como normais.

Exame físico aos 9 meses: peso 10 kg ($10 < P < 25$), comprimento 69.5 cm ($P < 3$), perímetro cefálico 43 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 4.1 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.2 cm ($P > 97$). Déficit de crescimento, frontal amplo, protuberância na linha mediana que se estende através da base e dorso nasal, implantação anômala dos cabelos na fronte, pontes supra-orbitárias rasas; hipertelorismo ocular, epicanto, fendas palpebrais oblíquas para baixo; base e dorso nasal largos e ocupados pela tumoração, ponta nasal bifurcada, vegetação cutânea projetando-se de ambas as narinas; fissura mediana de lábio superior, palato alto; orelhas baixas e rodadas posteriormente. Aos 7 anos: escolaridade normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, falha óssea medindo cerca de 5x4 cm localizada na linha média frontal (Figura 30c), calcificação na linha média frontal, jugus e asa esfenoidal verticalizados.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: falha óssea frontal mediana, calcificação na linha hemisférica anterior, encefalocele frontal, lipoma de corpo caloso (Figura 30d-e).

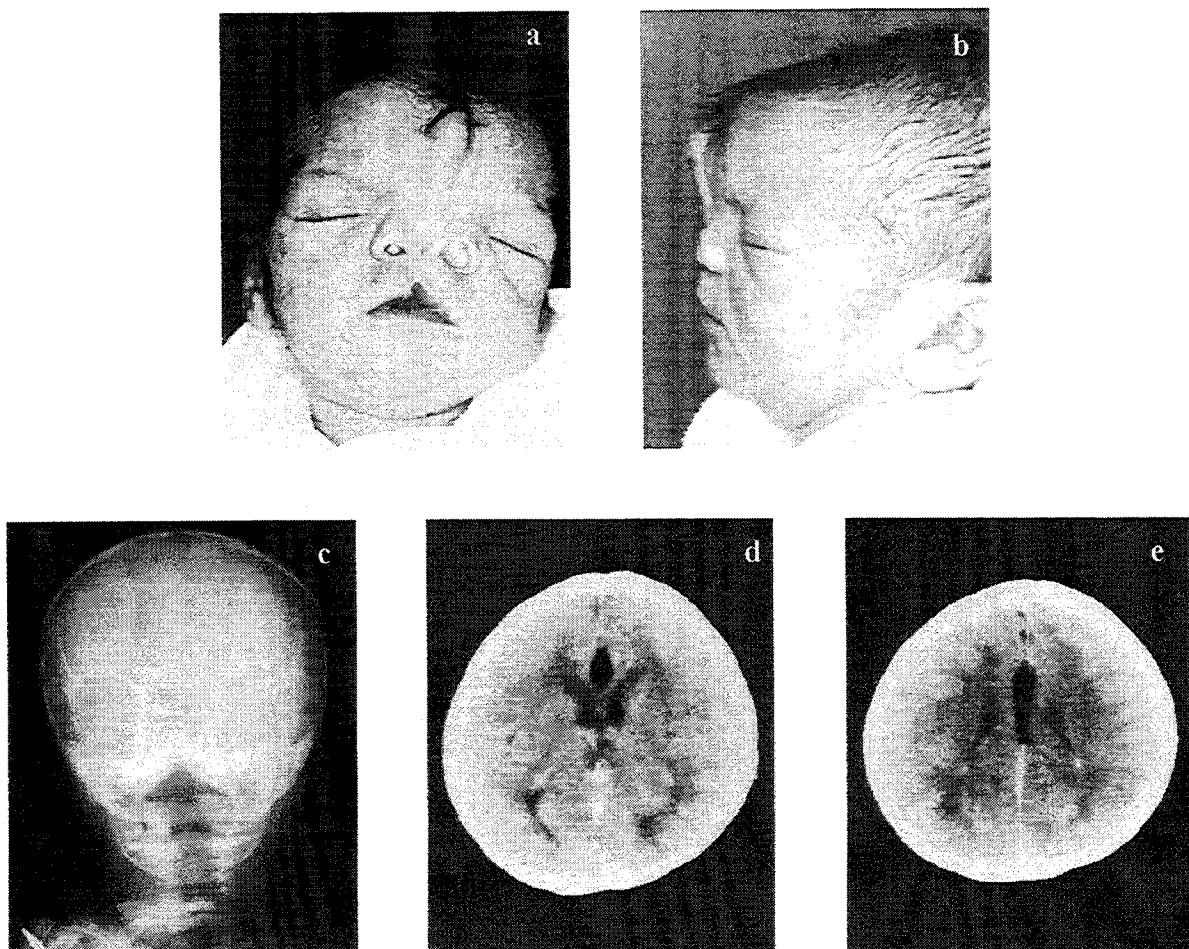


Figura 30: Aspectos clínicos (a-b), RX de crânio (c) e TCCE (d-e) do Paciente 30

Paciente 31: LRLG (Figura 31a-b), sexo masculino, nascido em 1996, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3400 g (P=50), comprimento 51 cm (P=50).

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras adequadas.

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe III G IIP, um aborto de primeiro trimestre e sem causa aparente. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 22 e 32 anos. Casos similares nos familiares foram negados.

Exame físico aos 5 meses: peso 8 kg ($25 < P < 50$), comprimento 68 cm ($P = 25$), perímetro cefálico 44 cm ($P > 50$), distância intercantal interna 3.9 cm ($P > 97$), distância interpupilar 5.7 cm ($P > 97$). Frontal amplo com grande protuberância na linha mediana que se estende até a ponta nasal; acentuado hipertelorismo ocular, telecanto, epicanto, fendas palpebrais levemente oblíquas para baixo; base, dorso e ponta nasal preenchido pela tumoração; narinas muito afastadas, estenosadas e entalhe de asas nasais; fissura mediana incompleta de lábio, palato estreito; orelhas rodadas posteriormente. Desenvolvimento normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, falha óssea frontal.

Ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada crânio-encefálica: falha óssea frontal com aumento de partes moles (Figura 31c-d).

Cariótipo: 46,XY.

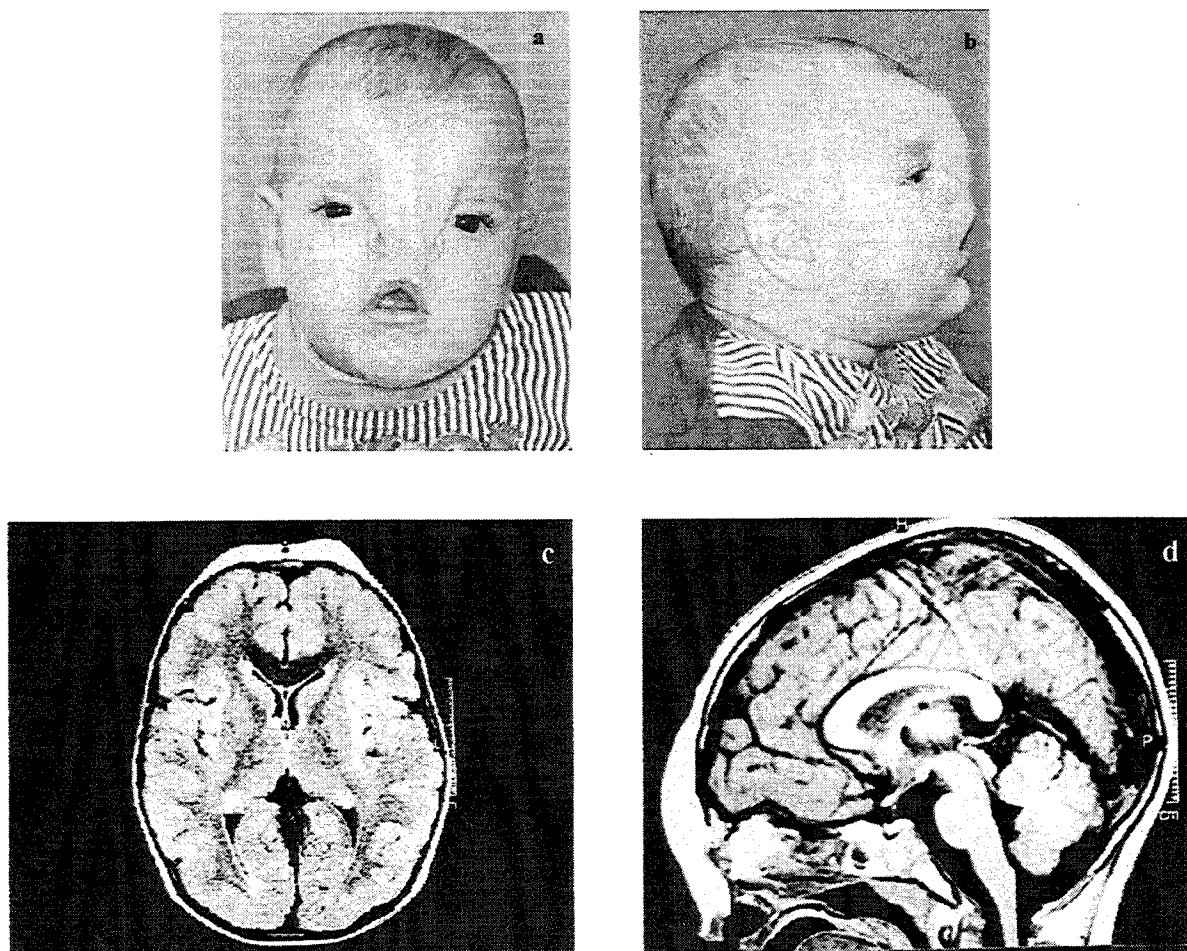


Figura 31: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do Paciente 31

Paciente 32: GA (Figura 32a-b), sexo masculino, nascido em 1995, em más condições (apgar 3,6,8), de parto cesáreo e a termo, peso 2880 g (P=10), comprimento 48.5 cm (P=10).

Antecedentes pessoais e evolução: refluxo gastro-esofágico; cirurgia para correção de encefalocele frontonasoetmoidal e de hipertelorismo, cirurgia urológica; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Dados gestacionais e familiares: terceiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIIG IIIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 33 e 34 anos. Irmão e demais familiares relatados como normais.

Exame físico aos 9 meses: peso 4,8 kg (P<3), comprimento 68 cm (P<3), perímetro cefálico 43.5 cm (P<50). Déficit de crescimento, frontal amplo com grande protuberância na linha mediana que se estende até a ponta nasal; sobrancelhas escassas; acentuado hipertelorismo ocular, telecanto, epicanto, fendas palpebrais estreitas e oblíquas para baixo; base, dorso e ponta nasal preenchido pela tumoração; narinas muito afastadas, estenosadas e entalhe de asas nasais; fissura mediana incompleta de lábio, fissura de palato; orelhas baixas e rodadas posteriormente; criptorquidia; hipotonia generalizada. Aos 4 anos: peso abaixo do percentil 3, altura no percentil 25, hipotonia, incoordenação motora, atraso neuro-psico-motor grave (emite sons, anda com apoio). Avaliação oftalmológica: microftalmia e microcórnea.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, falha óssea frontal e parietal posterior.

Ressonância nuclear magnética crânio-encefálica e tomografia computadorizada de face e crânio-encefálica: falha óssea na linha média ao nível do etmóide e falha óssea na linha média do palato e osso maxilar, esfenóide malformado, fossa anterior de dimensões reduzidas, agenesia parcial do septo pelúcido, dilatação do sistema ventricular, 3º ventrículo deslocado superiormente, hipoplasia do corpo caloso com agenesia do rostro e do esplênio, assimetria do hemisfério cerebelar em detrimento à direita, lipoma de linha média localizado à frente do joelho do corpo caloso (Figura 32c-d-e).

Cariótipo: 46,XY.

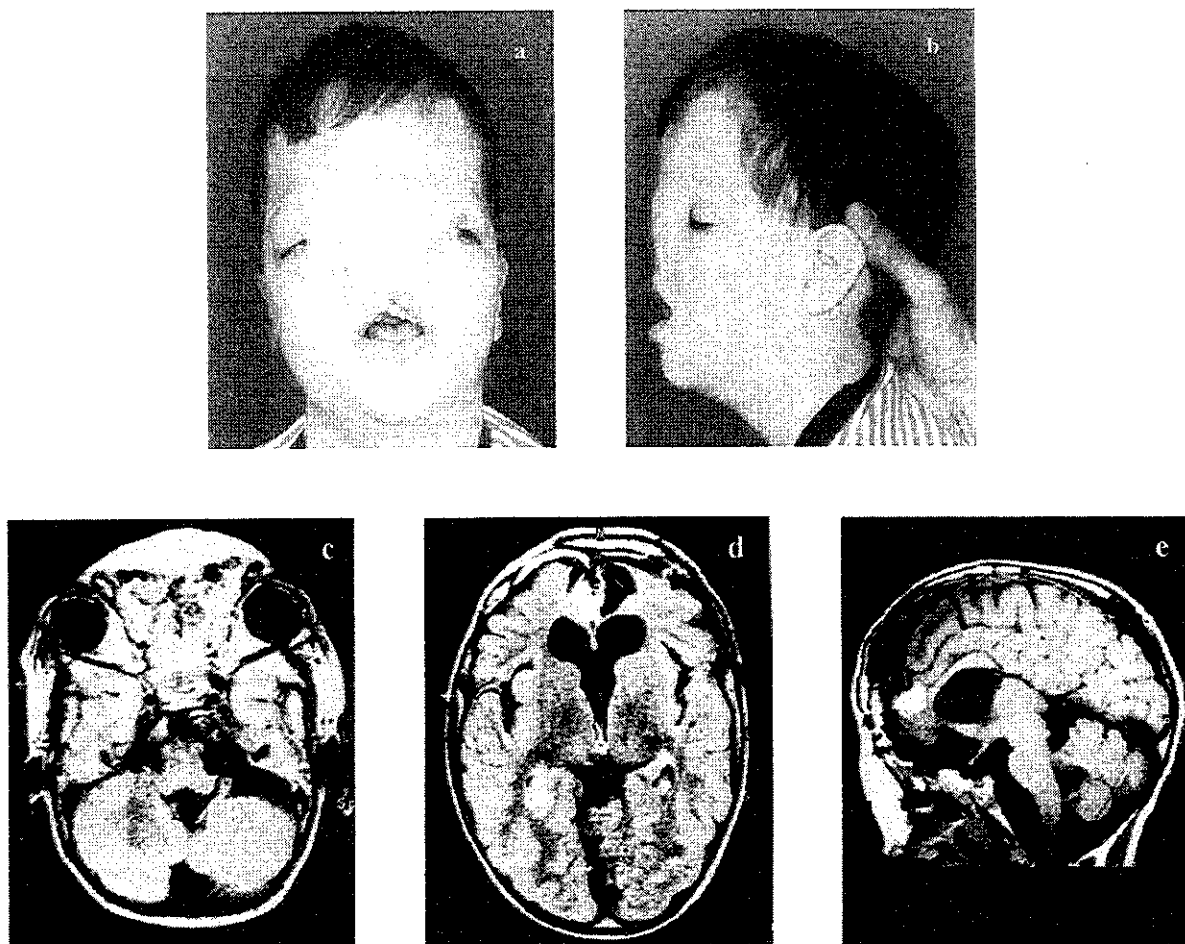


Figura 32: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d-e) do Paciente 32

Paciente 33: TFS (Figura 33), sexo masculino, nascido em 1997, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 2450 g ($P<3$).

Antecedentes pessoais e evolução: atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Dados gestacionais e familiares: quarto filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IVG IVP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 31 e 36 anos. Casos similares nos familiares foram negados.

Exame físico aos 7 meses: peso 5,7 kg ($P<3$), comprimento 65 cm ($P<3$), perímetro cefálico 42 cm ($P=3$), distância intercantal interna 6.7 cm ($P>97$). Déficit de crescimento, fontanelas amplas, frontal amplo com grande protuberância parasagital bilateral que se estende até a ponta nasal; acentuado hipertelorismo ocular, telecanto, epicanto, fendas palpebrais estreitas e oblíquas para baixo; base, dorso e ponta nasal preenchido pela tumoração; narinas muito afastadas, estenosadas e entalhe de asas nasais; fissura mediana incompleta de lábio, palato estreito; orelhas baixas e rodadas posteriormente; criptorquidia à esquerda; atraso no desenvolvimento neuro-psico-motor. Avaliação oftalmológica: microftalmia bilateral.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: lipoma de linha média e anomalia estrutural de corpo caloso.



Figura 33: Aspectos clínicos do Paciente 33

Paciente 34: MMR (Figura 34a-b-d), sexo feminino, nascida em 1999, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3800 g ($P=90$).

Antecedentes pessoais e evolução: correção de encefalocele; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Dados gestacionais e familiares: terceira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe III G III P. Uso de anti-maláricos (não especificados) no 3º mês de gestação. As idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 17 e 33 anos. Casos similares nos familiares foram negados.

Exame físico aos 3 meses e meio: peso 4 kg ($P<3$), comprimento 56 cm ($P=3$), perímetro cefálico 39 cm ($P<50$). Déficit de crescimento, fontanelas amplas, frontal amplo com grande protuberância paramediana bilateral que se estende até a ponta nasal; acentuado hipertelorismo ocular, telecanto, epicanto, fendas palpebrais estreitas e oblíquas para baixo; base, dorso e ponta nasal preenchido pela tumoração; narinas muito afastadas, estenosadas e entalhe de asas nasais; fissura mediana incompleta de lábio; encurtamento mesomélico de membros inferiores e mais acentuado à direita, pé torto à direita, polidactilia pré-axial

bilateral dos pés. Avaliação oftalmológica: microftalmia bilateral. Aos 12 meses: acentuado déficit de crescimento e de desenvolvimento neuro-psico-motor.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: membro inferior direito: agenesia completa de tíbia e acentuada hipoplasia de fíbula; polidactilia pré-axial às custas de duplicação de falange distal do hálux e presença de dois raios pré-axiais com seus componentes hipoplásicos. Membro inferior esquerdo: encurtamento discreto de tíbia e fíbula, polidactilia pré-axial com duplicação total do raio; 1º metatarso e metatarso extra, ambos alargados e de forma anômala (Figura 34c-e).

Ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada crânio-encefálica: grande afastamento das órbitas, encefalocele frontal, áreas hipodensas e atróficas na cortical dos lobos parietais bilateralmente, defeitos de giração, ventrículos laterais alargados e paralelos, hipoplasia acentuada de corpo caloso (Figura 34f-g-h).

Cariótipo: 46,XX.

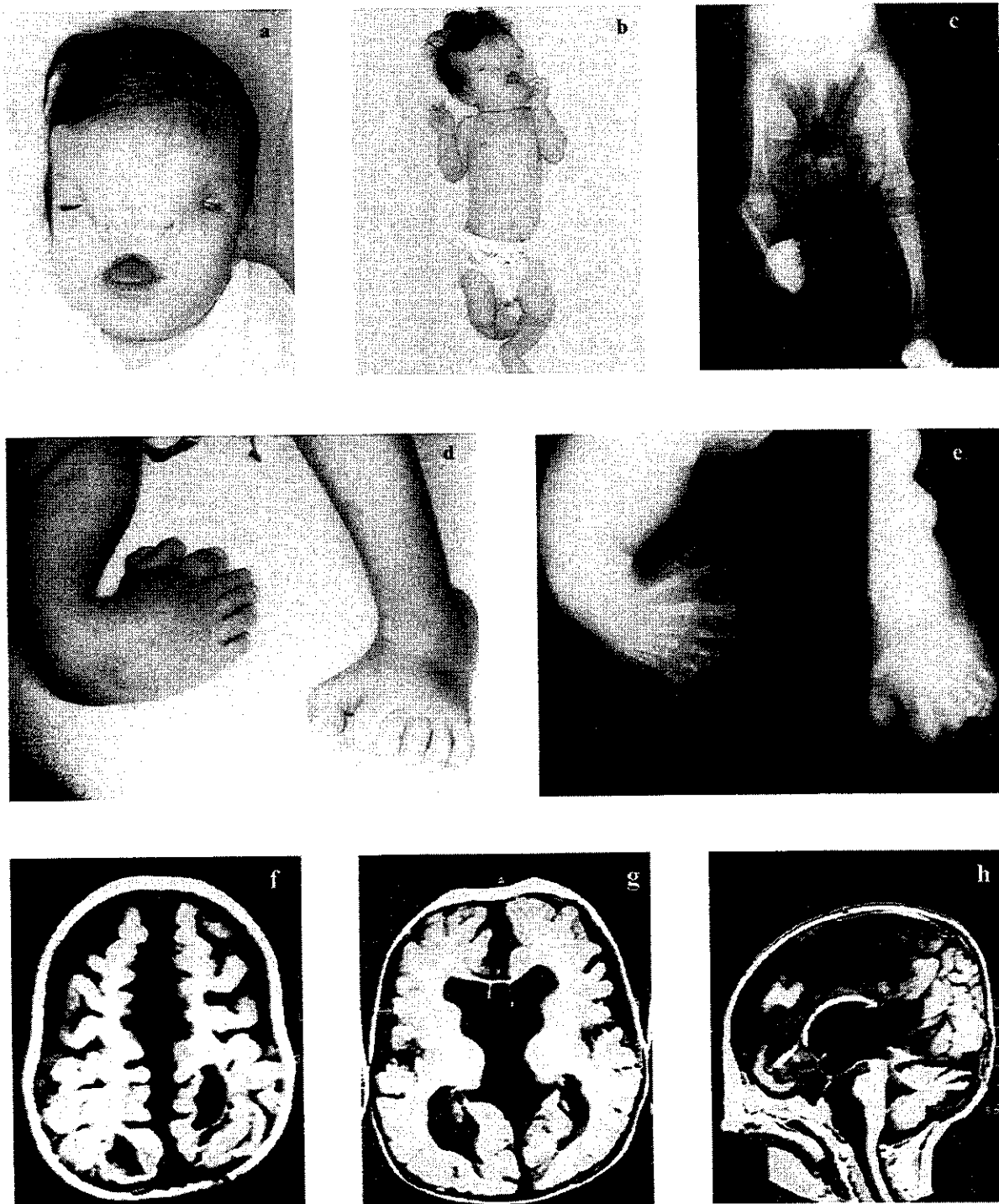


Figura 34: Aspectos clínicos (a-b-d), radiológicos (c-e) e RNMCE (f-g-h) da Paciente 34

Paciente 35: DJS (Figura 35a-b-c), sexo masculino, nascido em 1997, em regulares condições, de parto cesáreo e a termo, peso 2660 g ($3 < P < 10$).

Antecedentes pessoais e evolução: óbito aos 2 meses

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IP, um abortamento de 1º mês de gestação e sem causa aparente. Uso de anti-hipertensivo, não especificado, no terceiro trimestre. As idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 16 e 21 anos. Casos similares nos familiares foram negados.

Exame físico aos 30 dias: peso 2,7 kg ($P < 3$), comprimento 49.5 cm ($P < 3$), perímetro cefálico 35.5 cm ($P < 50$). Déficit de crescimento, fontanelas amplas, disjunção de suturas, frontal amplo com grande protuberância paramediana bilateral que se estende até a ponta nasal; acentuado hipertelorismo ocular, telecanto, epicanto, fendas palpebrais estreitas e oblíquas para baixo, microftalmia; base, dorso e ponta nasal preenchido pela tumoração; narinas muito afastadas, estenosadas e entalhe de asas nasais; fissura mediana incompleta de lábio e entalhe alveolar mediano, palato alto; orelhas largas; pés valgos, polidactilia pré-axial com presença de hálux supranumerário à esquerda e alargamento acentuado de hálux direito, sindactilia artelhos 2-3 à esquerda; criptorquidia bilateral. Avaliação oftalmológica: normal. Avaliação cardiológica: comunicação interatrial (CIA) e comunicação interventricular (CIV) com moderada repercussão hemodinâmica.

Exames complementares:

Ultra-sonografia abdominal e renal: normal

Avaliação radiológica: pé esquerdo: metatarso 1 acentuadamente alargado e de forma anômala, duplicação do hálux; pé direito: metatarso 1 discretamente alargado, falange proximal do hálux alargada e falange distal duplicada.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: falha óssea frontal, discreto aumento do septo pelúcido, megacisterna (Figura 35d-e).

Cariótipo: 46,XY.

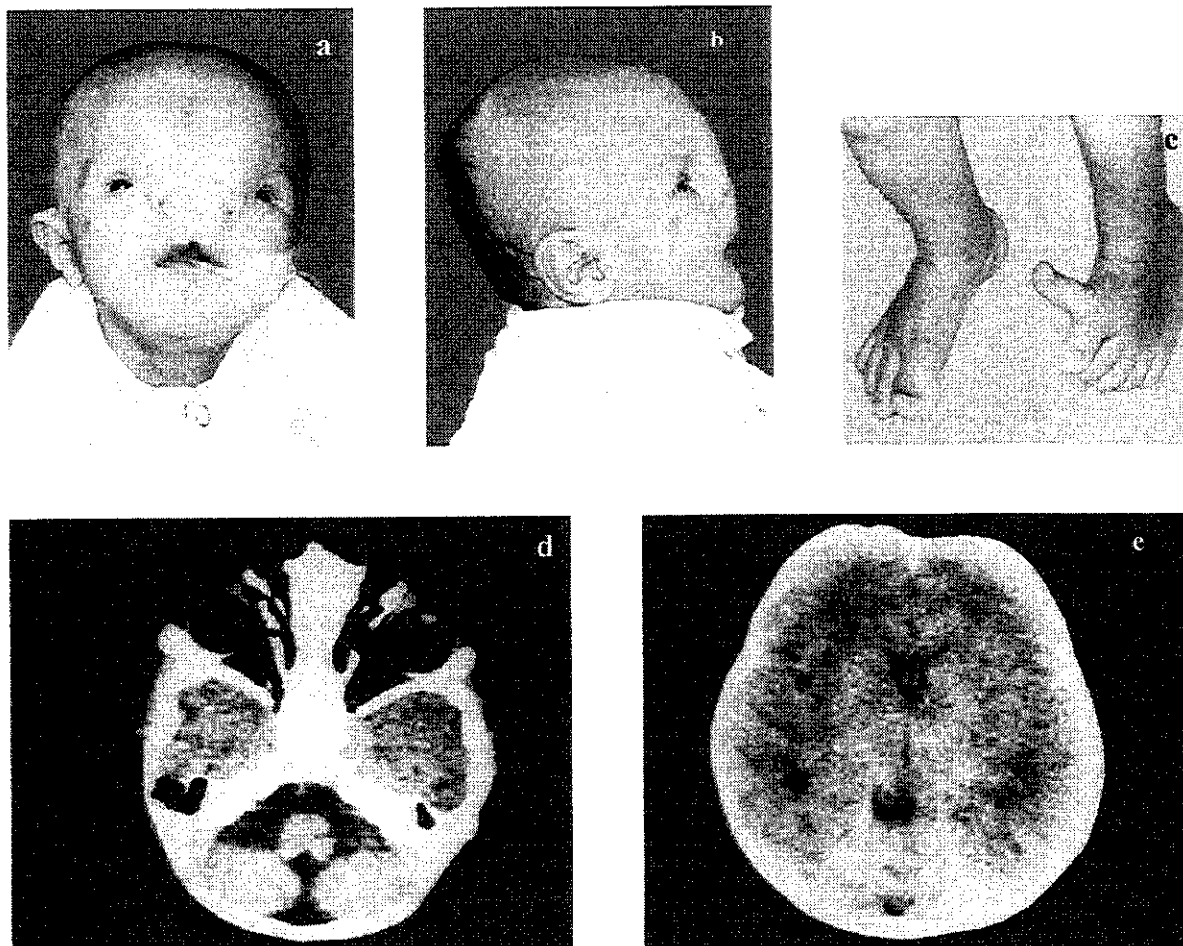


Figura 35: Aspectos clínicos (a-b-c) e TCCE (d-e) do Paciente 35

Tabela 10: Dados clínicos de pacientes da literatura portadores de displasia frontonasal acromélica e dos pacientes 29 a 35 da presente casuística

Dados clínicos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Presente casuística										Total		
Paciente	P1		P1	P1	P2					1	2	3	4	5	29	30	31	32	33	34	35	20
Sexo	M	NR	F	F	F	M	M	M	F	M	M	F	M	F	M	M	M	M	M	F	M	13M/7F
Cariótipo	NL	NR	NL	NR	NL	NR	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	
Crânio e Face																						
Fácies D *	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	16/21
Protuberância frontal mediana	+	+	+	+	+	NR	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	17/20
Hipertelorismo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	21/21
Blefarofimose	+	-	+	-	-	NR	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	8/20
Epicantero	+	+	+	+	+	NR	-	NR	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	15/19
Telecanto	+	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	11/14
Fendas oblíquas para baixo	+	+	NR	+	+	NR	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	16/19
Microftalmia	-	-	-	-	-	NR	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	5/20
Dermóide epibulbar	-	+	+	-	-	NR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2/20
Base nasal larga	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	21/21
Narinas hipoplásicas	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	NR	-	-	-	-	+	+	+	+	+	15/20
Fissura alar	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	NR	-	-	-	-	+	+	+	+	+	15/20
Entalhe mediano lábio/alvéolo	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	14/21
Fissura de palato	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	4/21
Membros																						
Polidactilia pós axial mãos	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2/21
Polidactilia pré axial pés	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	15/21
A/hipoplasia tibial	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	9/21
Deformidade dos pés	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	10/21
Sistema Nervoso Central																						
Encefalocele	-	+	+	+	-	NR	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	8/20
Dilatação ventricular/megacisterna	NR	NR	NR	+	+	NR	-	-	-	+	-	-	+	NR	+	-	-	+	-	+	+	8/16
Lipoma interhemisférico	NR	NR	NR	-	-	NR	-	-	-	-	-	-	-	NR	-	+	-	+	+	-	-	3/16
Calcificação interhemisférica	NR	NR	NR	-	-	NR	-	-	-	-	-	-	-	NR	-	+	-	+	-	-	-	4/16
Septo pelúcido	NR	NR	NR	+	+	NR	-	-	-	-	-	-	+	NR	-	-	-	+	-	-	-	4/16
ausente/hipoplásico																						
A/hipoplasia de corpo caloso	NR	NR	NR	+	-	NR	+	-	+	-	-	-	+	NR	+	-	-	+	+	+	-	8/16
Defeito de migração	NR	NR	NR	-	-	NR	-	+	+	-	-	-	+	NR	-	-	-	-	-	+	-	4/16
Outras anomalias	NR	NR	NR	-	-	NR	-	-	-	-	-	+	-	NR	-	-	-	-	-	-	-	2/16
Atraso mental	NR	+	+	-	-	+	RN	NM	RN	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	9/16
Outros																						
Anomalia anal	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3/21
Criptorquidia	+	NR	F	F	F	-	+	-	F	+	+	F	+	F	-	-	-	+	+	F	-	8/13

Legenda: +: sinal presente; -: sinal ausente; NL: normal; NR: sinal não referido; RN: recém-nascido; NM: natimorto; *: SEDANO *et al.* (1970)

1: SEDANO *et al.* (1970); 2: CALLI (1971); 3: EDWARDS *et al.* (1971); 4: WARKANY *et al.* (1973); 5: EILERS *et al.* (1982); 6: TORIELLO *et al.* (1986); 7: VERLOES *et al.* (1992);

8: SUELDO & FERNANDES (1993); 9: SLANEY *et al.* (1999).

A Tabela 10 mostra os dados clínicos de pacientes da literatura relatados como portadores de displasia frontonasal acromélica comparados aos pacientes 29 a 35 da presente casuística. Do total de 21 pacientes, 16 apresentavam grave comprometimento facial (fácies D de SEDANO *et al.*, 1970); 15 tinham polidactilia pré axial dos pés e 9, a/hipolasia tibial. O sistema nervoso central estava normal apenas em 1 dos 16 pacientes que tiveram avaliação específica e, atraso mental foi observado em 9 de 16 pacientes.

Displasia frontonasal grave associada a malformações variadas do sistema nervoso central e defeitos de membros inferiores tem sido raramente descrita (SEDANO *et al.*, 1970, CALLI, 1971, EDWARDS *et al.*, 1971, WARKANY *et al.*, 1973, EILERS *et al.*, 1982, NEIDICH *et al.*, 1988, PRESCOTT *et al.*, 1989, VERLOES *et al.*, 1992, SUELDO & FERNANDES, 1993, SLANEY *et al.*, 1999). O paciente descrito por ZUNIN (1955) foi considerado por VERLOES *et al.* (1992) como o primeiro relato com estas anomalias, porém o tipo de fácies (tipo B de SEDANO *et al.*, 1970), polidactilia em mãos e membros inferiores normais sugerem outra condição para este paciente. PRESCOTT *et al.* (1989) comentaram, em seu resumo sobre 8 casos, que este grupo de pacientes apresenta forma grave de displasia frontonasal com agenesia da base nasal e acentuada separação das narinas que se mostram estreitadas, aplasia tibial, polidactilia pré axial e deformidade dos pés e atraso mental. Anomalias cerebrais incluíram lipoma inter-hemisférico e agenesia de corpo caloso e, sinais como dermóide epibulbar, criptorquidia e anomalia anal podiam ocorrer nesta condição. Os autores comentaram ainda que consangüinidade parental, não excluída, em 3 dos casos, sugeria a possibilidade de tratar-se de uma condição determinada por um gene autossômico recessivo. Por outro lado, o relato de 2 meia-irmãs (WARKANY *et al.*, 1973) com aspecto facial idêntico e diferentes anomalias cerebrais e de extremidades poderia sugerir, além de variabilidade clínica, heterogeneidade genética para esta condição. A não comprovação da paternidade impede qualquer conclusão quanto a este aspecto. Etiologia ambiental foi considerada por CALLI (1971) e EDWARDS *et al.* (1971) pelo fato de seus pacientes terem sido expostos a meclizina durante o primeiro trimestre de gestação. A Tabela 10 mostra os dados clínicos de pacientes da literatura considerados como portadores da displasia frontonasal acromélica comparado aos pacientes 29 a 35 da presente casuística. O caso descrito por TORIELLO *et al.* (1986), considerado por VERLOES *et al.* (1992) e por SLANEY *et al.* (1999) como portador da displasia frontonasal acromélica,

apresenta um comprometimento facial menos acentuado e polidactilia em mãos. Analisando o quadro clínico deste paciente, a possibilidade de se tratar de forma grave da síndrome acrocalosal (MIM 200990) deve ser considerada. O mesmo raciocínio deve ser feito para o caso 4 de SLANEY *et al.* (1999) que, além de comprometimento facial menos acentuado, apresenta anomalias de extremidades, agenesia de corpo caloso e atraso mental, sinais cardinais da síndrome acrocalosal (MIM 200990). O paciente 5 de SLANEY *et al.* (1999) apresenta, em associação a um quadro leve de displasia frontonasal, duplicação da falange distal do hálux esquerdo e desenvolvimento normal. Estes sinais não caracterizam a displasia frontonasal acromélica. Os pacientes 29 e 30 da presente casuística apresentam quadro de displasia frontonasal compatível com o fâcies D de SEDANO *et al.* (1970) e anomalias do sistema nervoso central (encefalocele em ambos, anomalia estrutural de corpo caloso no paciente 29 e lipoma inter-hemisférico no 30), porém não apresentam anomalias de membros ou atraso neuro-psico-motor. Considerando o aspecto facial, a ausência de anomalias de extremidades e o desenvolvimento normal, é de se supor que estes pacientes apresentem, apesar das anomalias cerebrais, um quadro de displasia frontonasal propriamente dita. O paciente 31, embora apresente fâcies D de SEDANO *et al.* (1970), não tem atraso neuro-psico-motor ou outras anomalias associadas, o que sugere tratar-se, também, de displasia frontonasal propriamente dita. Os pacientes 34 e 35 da presente casuística apresentam forma grave de displasia frontonasal, anomalias cerebrais, envolvimento de membros (a/hipoplasia tibial, polidactilia pré axial em pés) e atraso neuro-psico-motor, tratando-se portanto, de displasia frontonasal acromélica clássica. Já, os pacientes 32 e 33 apresentam quadro facial e de sistema nervoso central (fâcies D de SEDANO *et al.* (1970), anomalias do sistema nervoso central e atraso mental) semelhantes aos pacientes 34 e 35, porém sem envolvimento de membros. Considerando a variabilidade clínica, em relação ao envolvimento de extremidades, nas irmãs descritas por WARKANY *et al.* (1973), deve-se considerar que estes pacientes sejam portadores de displasia frontonasal acromélica sem envolvimento de extremidades. Excetuando-se os pacientes de TORIELLO *et al.*, 1986, casos 4 e 5 de SLANEY *et al.*, 1999, pacientes 29, 30 e 31 da presente casuística, considerados como não portadores de displasia frontonasal acromélica, pela análise da Tabela 10, temos: fâcies tipo D de SEDANO *et al.* (1970) nos 15 casos; alteração do sistema nervoso central em 11 pacientes submetidos à avaliação específica;

envolvimento de tibia e polidactilia pré axial de pés em 9 dos 15 casos; polidactilia pré axial em 3 casos e membros normais em outros 3; atraso neuro-psico-motor em 8 de 12 pacientes. Considerando os achados acima e o fato de que uma das meia-irmãs de WARKANY *et al.* (1973) tinha displasia frontonasal, anomalias cerebrais e membros normais e a outra, displasia frontonasal, anomalias cerebrais e polidactilia, podemos concluir por uma heterogeneidade clínica nesta condição. A alta mortalidade observada sugere prognóstico ruim para a displasia frontonasal acromélica. PRESCOTT *et al.* (1989) referem que 3 dos 8 casos analisados foram à óbito antes dos 3 anos de idade; o paciente de VERLOES *et al.* (1992) era natimorto; os pacientes 1, 2 e 3 de SLANEY *et al.* (1999) foram à óbito antes dos 3 anos e o paciente 35 da presente casuística faleceu aos 2 meses. O diagnóstico diferencial da displasia frontonasal acromélica se faz, principalmente, com a síndrome acrocalosal (MIM 200990), de etiologia autossômica recessiva. Embora grave envolvimento do sistema nervoso central e polidactilia estejam presentes em ambas, a síndrome acrocalosal (MIM 200990) não apresenta envolvimento grave da linha média craniofacial. A presença de consangüinidade parental nos casos 2 e 3 de SLANEY *et al.* (1999) reforçam, para a displasia frontonasal acromélica, modelo de herança autossômico recessivo e, risco de 25%, para outros filhos afetados deve ser considerado. SLANEY *et al.* (1999) sugeriram que a base molecular para esta condição poderia ser uma alteração no gene Sonic Hedgehog (SHH), que desempenha papel importante no desenvolvimento da linha média do sistema nervoso central, da linha média craniofacial e dos membros.

6.1.10. Grupo 10: Pacientes portadores de displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso e atraso mental

Paciente 36: CPR (Figura 36a-b), sexo feminino, nascida em 1983, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3000 g (P=25), comprimento 48 cm (10<P<25).

Dados gestacionais e familiares: segunda filha de casal não consangüíneo, pai normal e mãe IIIG IIIP, portadora de paraplegia espástica. A gestação da paciente transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 28 e 24 anos. Um tio materno da propósita foi relatado como portador de hemimelia transversa ao nível de cotovelo.

Antecedentes pessoais e evolução: convulsões a partir do primeiro ano; queiloplastia, palatoplastia, correção de hipertelorismo; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras

Exame físico aos 4 anos: peso 13 kg (P=3), altura 94 cm (3<P<10), perímetro cefálico 48 cm (P<50), distância intercantal interna 4.2 cm (P>97), distância intercantal externa 9.8 cm (P>97). Déficit pôndero-estatural, braquicefalia, frontal proeminente, implantação dos cabelos em V na linha média anterior; hipertelorismo ocular, sobrancelhas mais ralas nos terços mediais; base e dorso nasal alargados e ponta discretamente sulcada; hipoplasia malar; fissura unilateral de lábio e palato; clinodactilia bitateral dos dígitos 5, pés tortos corrigidos com medidas posturais. Aos 16 anos: atraso mental (dificuldade de aprendizagem, não alfabetizada)

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, jugus discretamente verticalizado, falha óssea maxilar.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: glabella alargada e afastamento orbitário, cornos occipitais e temporais moderadamente dilatados, cornos frontais não visualizados, 3º ventrículo de topografia e dimensões normais, agenesia de corpo caloso (Figura 36c).

Cariótipo: 46, XX.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE



Figura 36: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c) da Paciente 36

Paciente 37: SZ (Figura 37a-b), sexo masculino, nascido em 1982, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 2900 g ($P=10$).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IVG IIIP e um aborto sem causa aparente. A gestação do paciente transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 25 e 33 anos. Irmãos e demais familiares foram relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: 2 episódios de pneumonia até o segundo ano de vida; refluxo gastro-esofágico; queiloplastia, palatoplastia, correção de encefalocele e de hipertelorismo; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 5 anos: peso 14 kg ($P<3$), altura 96 cm ($P<3$), perímetro cefálico 50 cm ($P<50$), distância intercantal interna 6.2 cm ($P>97$), distância intercantal externa 11.7 cm ($P>97$). Déficit pômbero-estatural, frontal e glabella proeminentes, implantação do cabelo em V na linha média anterior; hipertelorismo ocular, telecanto, nistagmo lateral à direita, estrabismo convergente à esquerda; nariz assimétrico, de base bastante alargada e achatada e sulco paramediano direito dividindo dorso e ponta e

desviando o septo para a esquerda; hipoplasia malar; fissura unilateral de lábio e palato. Aos 16 anos: peso e altura abaixo do percentil 3; atraso mental (dificuldade de aprendizagem – cursando a 3ª série).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: interorbitária aumentada, asa esfenoidal verticalizada, clivus verticalizado, falha óssea maxilar.

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: rebaixamento do assoalho da fossa anterior medialmente, falha óssea fronto-etmoidal, assimetria hemisferial em detrimento à direita, displasia cortical, áreas de heterotopia periventricular principalmente à direita, encefalocele etmoidonasal, ventrículos laterais paralelos, agenesia de corpo caloso (Figura 37c-d).

Cariótipo: 46, XY.

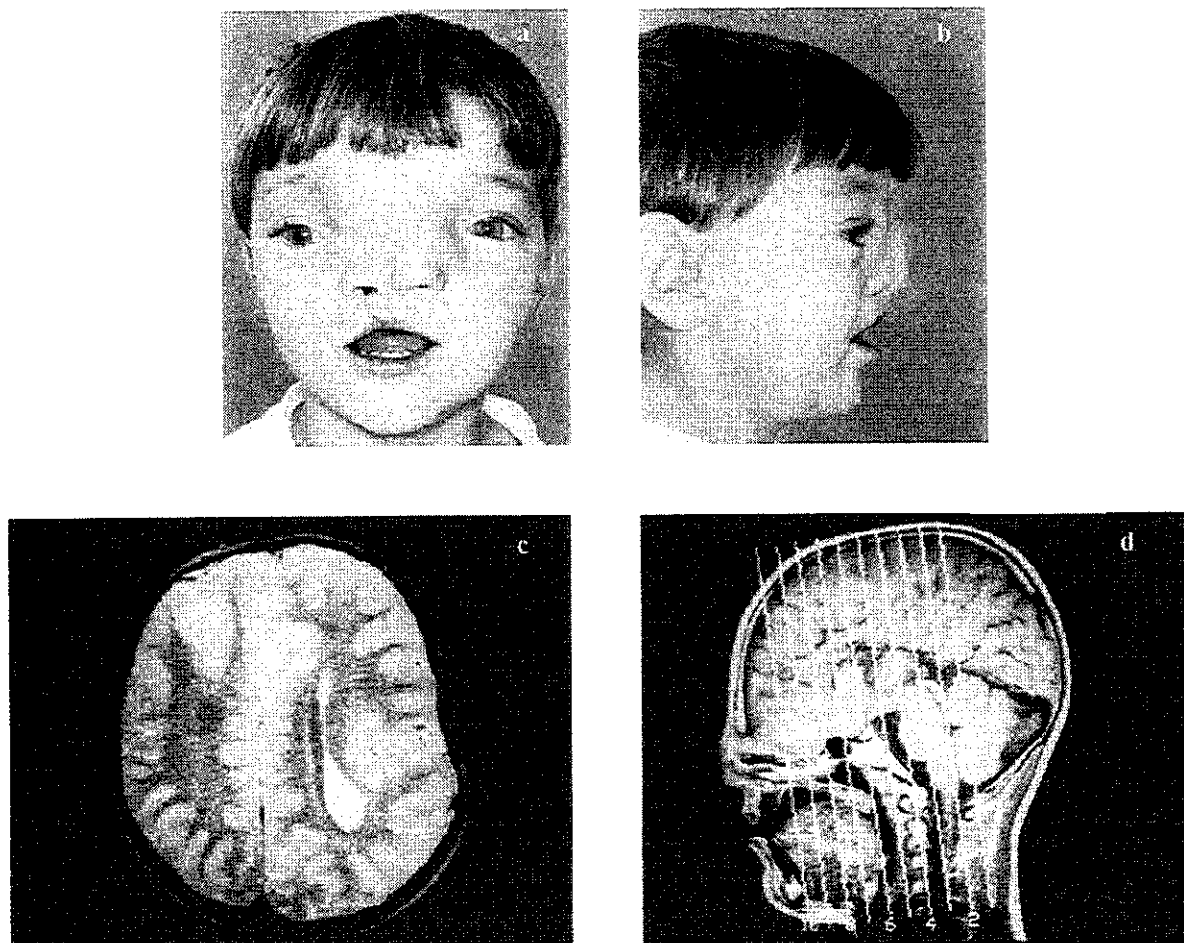


Figura 37: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do Paciente 37

Paciente 38: JHV (Figura 38a-b), sexo masculino, nascido em 1960, em boas condições, de parto normal domiciliar e a termo, peso 3900 g ($75 < P < 90$).

Dados gestacionais e familiares: sexto filho de casal normal e não consanguíneo, mãe VIIG VIP. Uma das gestações terminou em abortamento espontâneo aos 3 meses. A gestação do paciente transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 30 e 33 anos. Recorrência ou outras anomalias na família foram negadas.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 26 anos: peso 67 kg ($50 < P < 75$), altura 181 cm ($75 < P < 40$), perímetro cefálico 61 cm ($P > 98$), distância intercantal interna 5.9 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 12.5 cm ($P > 97$), distância interpupilar 8.7 cm ($P > 97$), palmas das mãos direita e esquerda 11.5 cm ($P > 97$), dedos médios direito e esquerdo 9.0 cm ($P > 97$). Macrobraquicefalia, frontal amplo com glabella proeminente e cabelos de implantação em V; hipertelorismo ocular, ptose palpebral à direita, fendas palpebrais levemente inclinadas para baixo; nariz com base, dorso e ponta largos; acentuada hipoplasia malar; fissura unilateral de lábio e palato; orelhas levemente baixas e rodadas posteriormente; assimetria torácica com abaulamento à esquerda; escoliose lombar; mãos grandes, campto e clinodactilia radial do dígito 5 e ulnar do 3 à direita, clinodactilia radial do dígito 5 e ulnar do 2-3 à esquerda; encurtamento do membro inferior direito, tíbias varas, artelhos 1 menores que os demais e com desvio fibular; hipoplasia genital e caracteres sexuais secundários incipientes. Atraso mental grave.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: macrobraquicefalia, megaseio, hipoplasia da região malar, fenda maxilar; articulação inter-falangeana dos polegares anômala com diminuição do espaço inter-articular; pés pequenos e cavum, alargamento do raio 1, háluces valgos.

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: glabella alargada com afastamento acentuado das órbitas, áreas de heterotopia nodular periventricular, cisto aracnoideo na região pré-pontina e inter-hemisférica, agenesia de corpo caloso (Figura 38c-d-e).

Cariótipo: 46, XY.

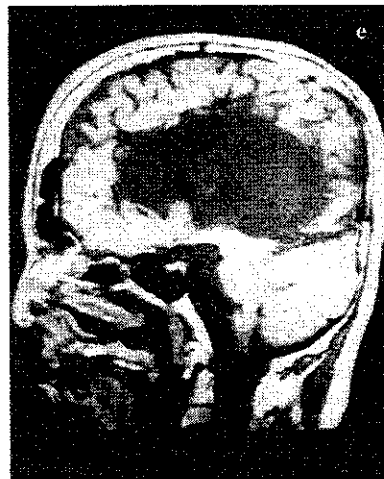
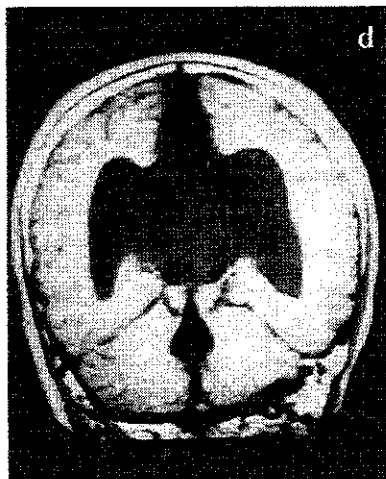
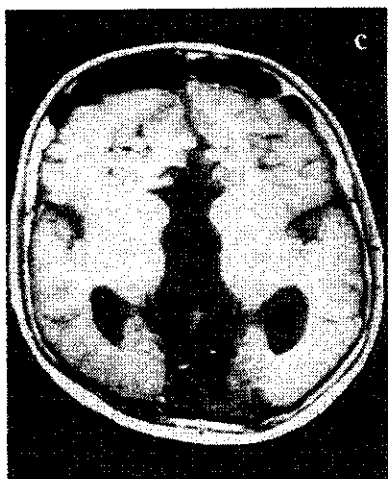
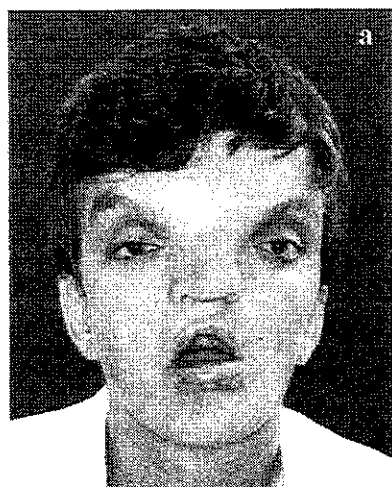


Figura 38; Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d-e) do Paciente 38

Paciente 39: JGCR (Figura 39a-b), sexo masculino, nascido em 1972, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3600 g ($50 < P < 75$) e comprimento 51 cm ($P = 50$).

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. A gestação do paciente transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente 25 e 28 anos. Irmão e demais familiares foram referidos como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: megacolon diagnosticado aos 2 anos de idade; queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 18 anos: peso 60 kg ($25 < P < 50$), altura 173 cm ($25 < P < 50$), perímetro cefálico 58.5 cm ($P > 98$), distância intercantal interna 5.4 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 11.5 cm ($P > 97$). Macrobraquicefalia, frontal amplo e proeminente; hipertelorismo ocular, sobrancelhas espessas e com falhas no terço externo bilateralmente; base e dorso nasal altos e largos, ponta larga, hipoplásica e com discreta depressão mediana; hipoplasia da porção média facial, prognatismo; fissura bilateral de lábio e palato, apinhamento dentário; limitação na articulação do cotovelo esquerdo. Atraso mental grave.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: braquicefalia, distância interorbitária aumentada, asa esfenoidal verticalizada, falha óssea maxilar.

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: alargamento da glabella com distância interorbitária aumentada, imagens sugestivas de heterotopia nodular periventricular, 3º ventrículo elevado, alargado e de morfologia alterada, ventrículos laterais paralelos e afastados, fissura inter-hemisférica aumentada, agenesia de corpo caloso (Figura 39d-e).

Cariótipo: 46, XY.

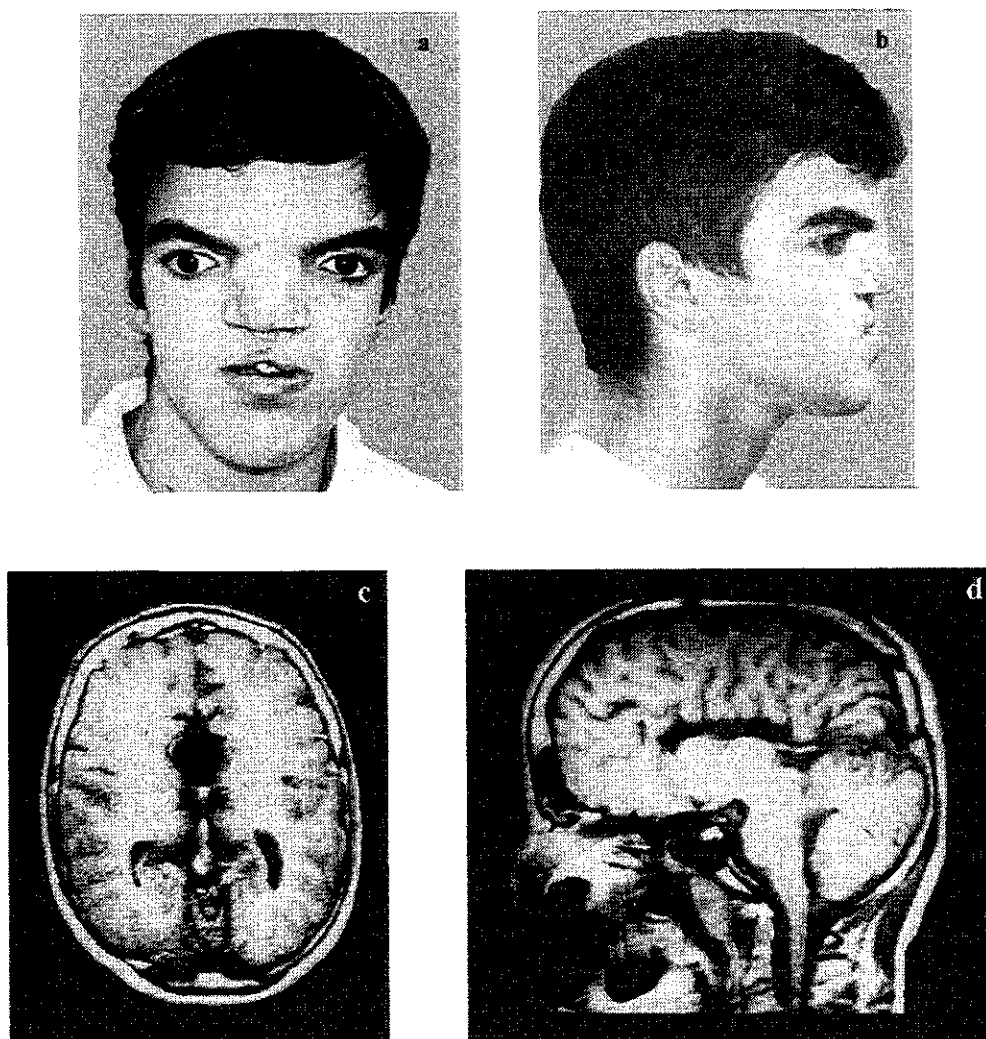


Figura 39: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do Paciente 39

Paciente 40: WMR (Figura 40a), sexo masculino, nascido em 1986, parto cesáreo após 38 semanas de gestação, hipóxia neonatal importante, peso 2820 g ($10 < P < 25$), comprimento 49 cm ($P = 25$), perímetro cefálico 37 cm ($P > 98$).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e consanguíneo ($F = 1/32$), mãe IIIIG IIP, um aborto sem causa aparente. A gestação do paciente transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram,

respectivamente, 33 e 36 anos. Recorrência ou outras anomalias nos familiares foram negadas.

Antecedentes pessoais e evolução: correção de meningocele sacral, queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 4 anos: 13,5 kg ($3 < P < 10$), altura 92.5 cm ($P < 3$), perímetro cefálico 52 cm ($P > 50$), distância intercantal interna 4.3 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.6 cm ($P > 97$). Baixa estatura, frontal proeminente; hipertelorismo ocular, fendas palpebrais levemente orientadas para baixo, estrabismo convergente, ptose palpebral à esquerda; base nasal alta e larga, ponta alargada e hipoplásica, hipoplasia alar discreta; fissura unilateral de lábio e palato, orelhas de implantação baixa e rodadas posteriormente; hiperextensibilidade articular, pés tortos; hipoplasia genital e criptorquidia. Aos 12 anos: hipotonia; atraso neuro-psico-motor grave (anda com apoio; não fala).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, falha óssea maxilar.

Tomografia da coluna: imagem de meningocele corrigida ao nível de L5-S1 e imagem hipodensa sugestiva de lipoma.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, 3º ventrículo de configuração anômala e dilatado, agenesia de corpo caloso (Figura 40b-c-d-e).

Cariótipo: 46, XY.

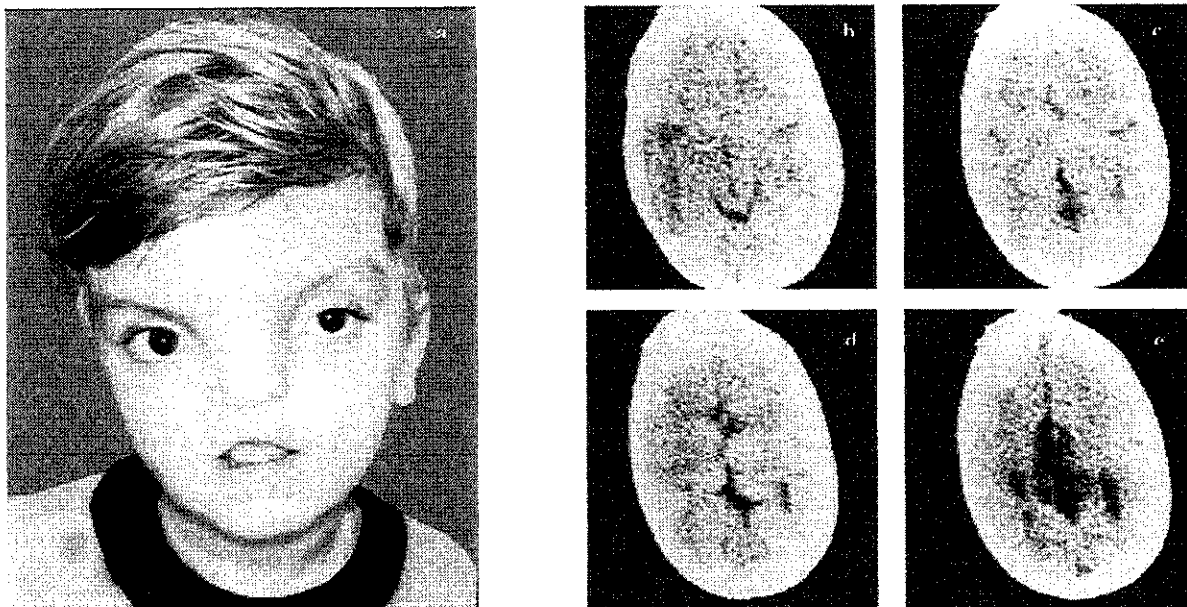


Figura 40: Aspectos clínicos (a) e TCCE (b-c-d-e) do Paciente 40

Paciente 41: RVC (Figura 41a), sexo masculino, nascido em 1986, de parto cesáreo após 38 semanas de gestação, cianótico e com choro tardio, peso 2200 g ($P=3$) e comprimento 44 cm ($P<3$).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IVG IIP e 2 abortos no primeiro trimestre de gestação, sem causa aparente. As idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 21 e 26 anos. Irmão e demais familiares foram relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: vários episódios de broncopneumonia e anemia grave. no 1º ano de vida; convulsões; queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 16 meses: peso 8,300 kg ($P<3$), altura 75 cm ($P<3$), perímetro cefálico 47 cm ($P<50$), distância intercantal interna 4.6 cm ($P>97$), distância intercantal externa 10 cm ($P>97$). Déficit pômbero-estatural, braquicefalia, frontal amplo e proeminente; sobrelhas espessas e cílios longos, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais orientadas

para baixo, estrabismo divergente; nariz de base e ponta largas, narinas amplas e evertidas; hipoplasia malar; fissura bilateral de lábio e palato; orelhas baixas e rodadas posteriormente; pescoço curto. Aos 4 anos e 3 meses: peso e altura abaixo do percentil 3, perímetro cefálico dentro da normalidade, acentuado atraso neuro-psico-motor (senta com apoio).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: braquicefalia, distância interorbitária aumentada, órbitas e asas esfenoidais verticalizadas, fossa posterior ampla, falha óssea maxilar.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: glabella aumentada com afastamento entre as órbitas, ventrículos laterais paralelos, 3º ventrículo elevado e em comunicação com a fissura inter-hemisférica que é ampla, vermis cerebelar hipoplásico, agenesia de corpo caloso (Figura 41b-c-d-e).

Cariótipo: 46, XY.

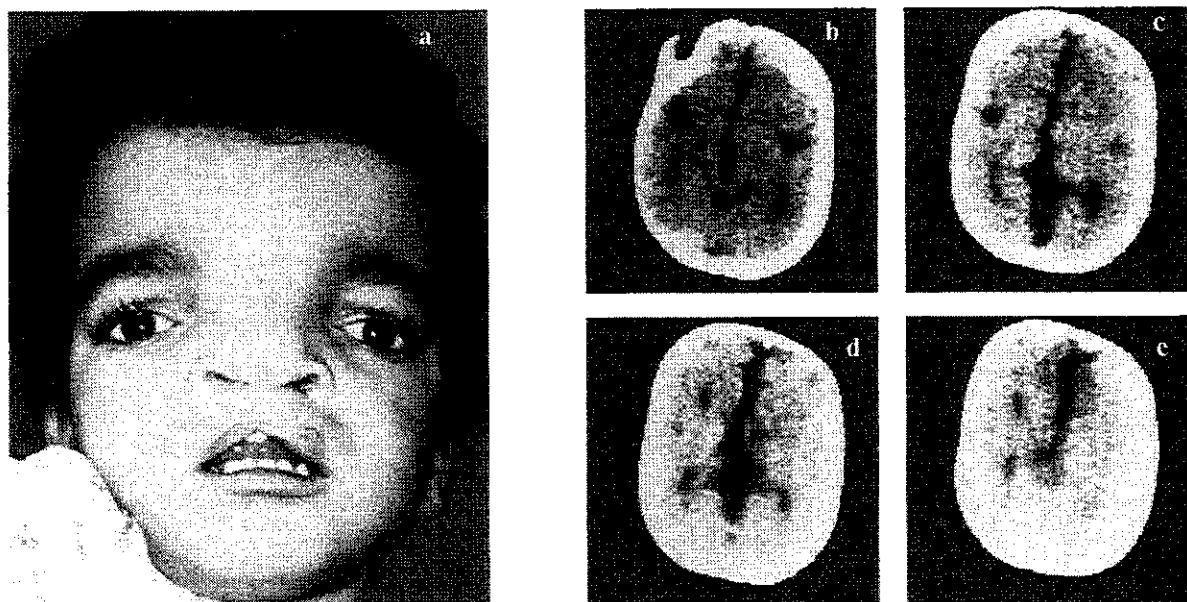


Figura 41: Aspectos clínicos (a) e TCCE (b-c-d-e) do Paciente 41

Paciente 42: TEOV (Figura 42a-b), sexo masculino, nascido em 1989, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso de 3100 g ($10 < P < 25$), comprimento 45 cm ($P < 3$).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. A gestação do paciente transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 27 e 30 anos. Irmã e demais familiares foram relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: pneumonia aos 40 dias; convulsões; palatoplastia, correção nasal, correção de hipertelorismo; atraso nas aquisições neuro-psicomotoras.

Exame físico aos 23 meses: peso 13 kg ($50 < P < 75$), altura 85 cm ($P = 50$), perímetro cefálico 47 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 4.0 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.0 cm ($P > 97$). Frontal amplo, assimétrico às custas de depressão à esquerda, implantação anterior dos cabelos em forma de V; hipertelorismo ocular, telecanto,

fendas palpebrais levemente oblíquas para baixo, epicanto à direita, estrabismo divergente; nariz assimétrico, base alargada, septo desviado à direita, asa esquerda hipoplásica em sua porção superior e sulcada em sua porção anterior junto ao septo; hipoplasia malar, fissura de palato, orelhas discretamente baixas e com anti-hélices proeminentes. Aos 9 anos: medidas antropométricas dentro da normalidade; atraso mental leve a moderado (dificuldade de aprendizagem).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: falha óssea na região supraorbitária medial esquerda.

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: alargamento da glabella com aumento da distância interorbitária, assimetria craniana em detrimento do lado esquerdo, desvio da linha média para a esquerda, displasia cortical, polimicrogiria, áreas de heterotopia nodular periventricular principalmente à esquerda, paralelismo dos ventrículos laterais, agenesia de corpo caloso (Figura 42c-d).

Cariótipo: 46, XY, 16 qh+ (polimorfismo cromossômico normal na população).

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÃO CIRCULANTE

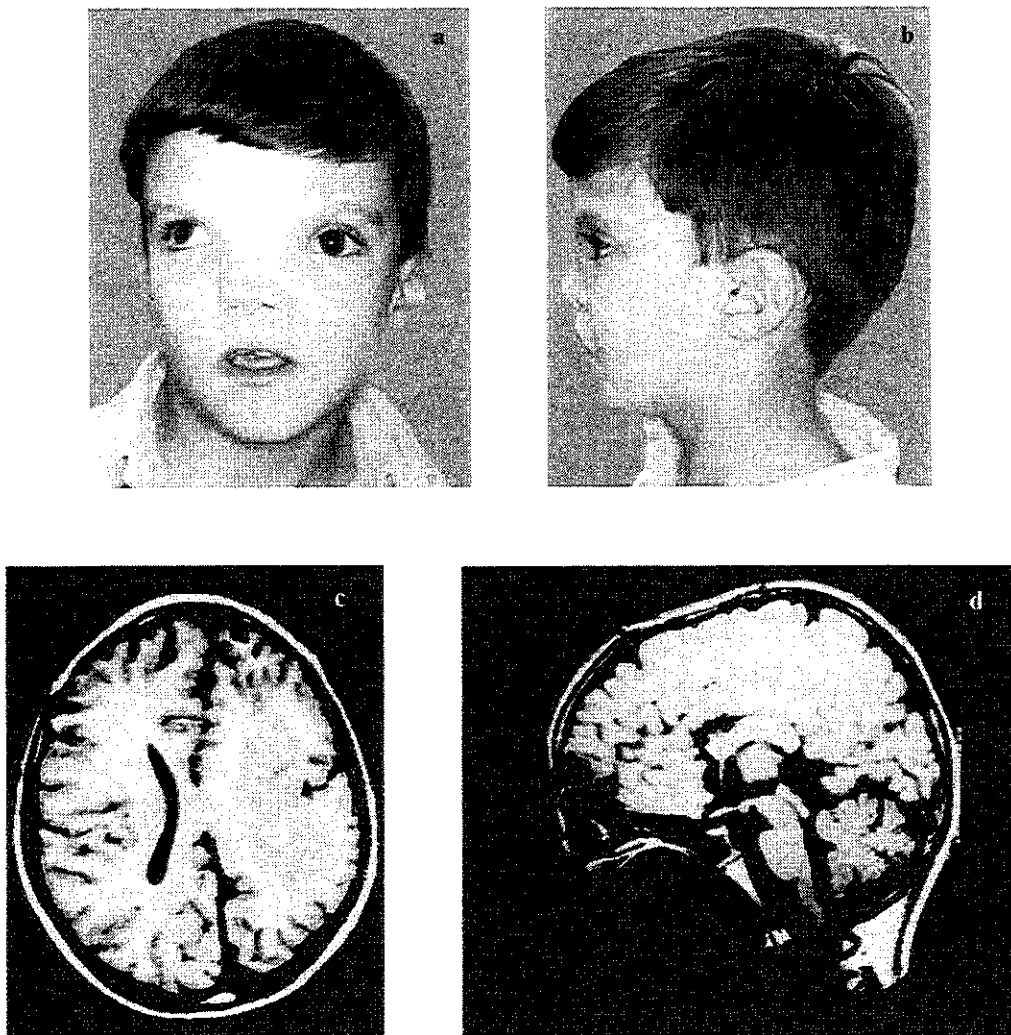


Figura 42: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do Paciente 42

Paciente 43: FSL (Figura 43a-b), sexo masculino, nascido em 1990, em regulares condições e cianótico, de parto normal e a termo, peso 3350 g ($P=50$) e comprimento 49 cm ($10 < P < 25$).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG I1P. Hipertensão grave na gestação; idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente-24 e 26 anos. Fissura de lábio e palato foi referida em tios maternos e pé torto congênito em tio paterno.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 6 anos: peso 19 kg ($25 < P < 50$), altura 114 cm ($P=3$), perímetro cefálico 52 cm ($P > 50$), distância intercantal interna 3.5 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.5 cm ($P > 97$). Déficit estatura, braquicefalia, frontal amplo e proeminente; hipertelorismo ocular, estrabismo convergente; nariz de base e dorso alargados; hipoplasia malar, fissura bilateral de lábio e palato, lábio inferior proeminente; orelhas levemente baixas e rodadas posteriormente. Atraso neuro-psico-motor (déficit de coordenação motora e de equilíbrio, linguagem defasada para a idade).

Exames complementares:

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: alargamento da glabella com distância interorbitária aumentada, hipoplasia cerebelar, áreas de heterotopia nodular periventricular, dilatação de cornos temporais dos ventrículos laterais e alargamento do espaço entre os mesmos, agenesia de corpo caloso (Figura 43c-d).

Cariótipo: 46, XY.

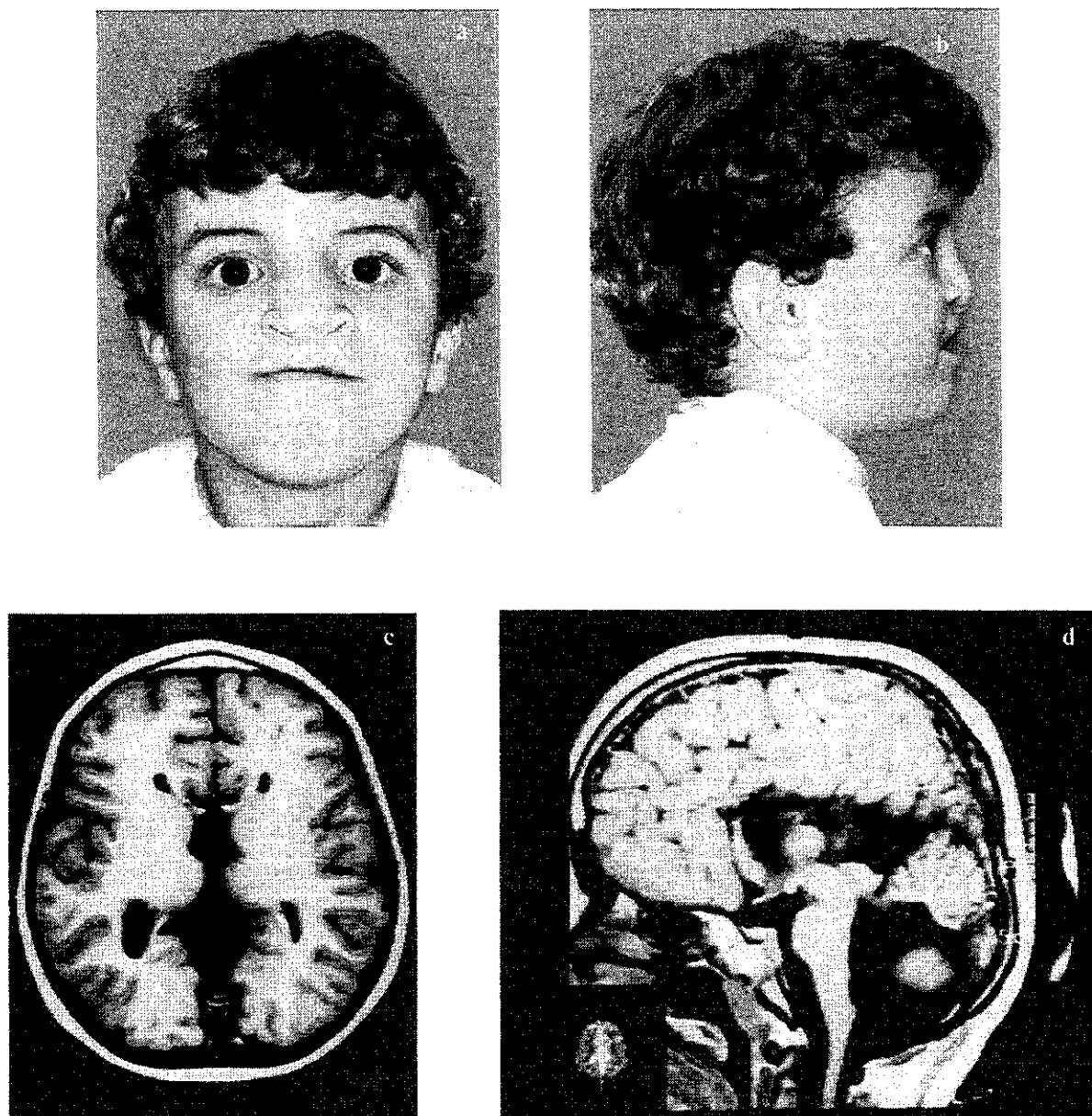


Figura 43: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do Paciente 43

Paciente 44: EIG (Figura 44a-b), sexo masculino, nascido em 1991, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3450 g (P=50) e comprimento 48 cm (P=10).

Dados gestacionais e familiares: terceiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIIG IIIP. A gestação do paciente transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 33 e 34 anos. Familiares foram relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: convulsões; queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 8 meses: peso 8,2 kg (P=25), comprimento 71.5 cm (P=50), perímetro cefálico 47 cm (P>50), distância intercantal interna 4.9 cm (P>97), distância intercantal externa 10.0 cm (P>97), rimas oculares direita e esquerda 2.6 cm (P>50). Frontal amplo e proeminente, cabelos de implantação em V na região mediana anterior, tumoração medindo 2 cm de diâmetro localizada na região parietal posterior; hipertelorismo ocular, fendas palpebrais oblíquas para baixo, coloboma de íris à direita, sobrancelhas escassas; base nasal larga e alta, dorso e ponta largos; fissura bilateral de lábio e palato, hipoplasia malar; orelhas baixas e rodadas posteriormente; prega palmar única à direita, hipoplasia genital e criptorquidia à esquerda. Aos 8 anos: peso e altura dentro dos parâmetros normais, perímetro cefálico no limite superior; atraso mental grave (fala poucas palavras, não independente nas atividades da vida diária).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada, verticalização da asa esfenoidal, falha óssea parietal, falha óssea maxilar.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, rebaixamento do assoalho da fossa anterior ântero-medialmente com presença de "sulco" mediano triangular fronto-etmoidal e preenchimento do mesmo por coleção hipodensa (meningocele fronto-etmoidal), boceladura parietal posterior contendo no interior formação arredondada com densidade de tecidos moles, 3º ventrículo aumentado e elevado, ventrículos laterais paralelos e afastados entre si, fissura inter-hemisférica ampla apresentando evidências de contiguidade com o terceiro ventrículo, agenesia de corpo caloso (Figura 44c-d).

Cariótipo: 46, XY.

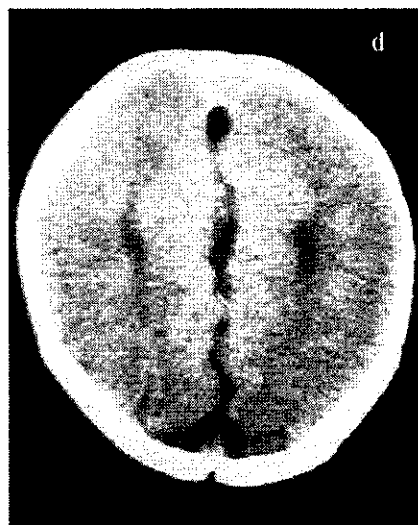
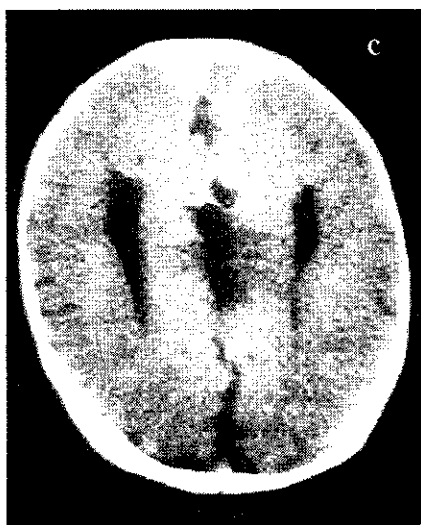


Figura 44: Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) do Paciente 44

Paciente 45: NGP (Figura 45a-b), sexo masculino, nascido em 1993, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3550 g (P=50), comprimento 53 cm (P=75) e perímetro cefálico 43 cm (P>97).

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IP e um abortamento de 1º mês, sem causa aparente. As idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 24 e 25 anos.

Antecedentes pessoais e evolução: pneumonia; queiloplastia, palatoplastia; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 6 anos e 7 meses: peso 19 kg (P=25), altura 109 cm (P=3), perímetro cefálico 58 cm (P>97), distância intercantal interna 5.0 cm (P>97), distância intercantal externa 10.0 cm (P>97). Déficit estatural, macro-acro-cefalia, frontal amplo e proeminente, pontes supra-orbitárias proeminentes; hipertelorismo ocular, fendas palpebrais orientadas para baixo; nariz de base e ponta largas; hipoplasia malar; fissura bilateral de lábio e palato; orelhas baixas e rodadas posteriormente; clinodactilia de 5^{os} dígitos, afilamento distal de dígitos, pés planos e varos. Atraso neuro-psico-motor grave (marcha independente ao 5 anos, incoordenação motora, linguagem ausente, bom contato com o ambiente).

Exames complementares:

Ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: imagem sugestivas de heterotopia periventricular, agenesia de foice cerebelar, presença de cisto inter-hemisférico em ampla comunicação com a porção posterior do 3º ventrículo, afastamento dos ventrículos laterais, alargamento das cisternas basais, agenesia de corpo caloso (Figura 45c-d).

Cariótipo: 46,XY

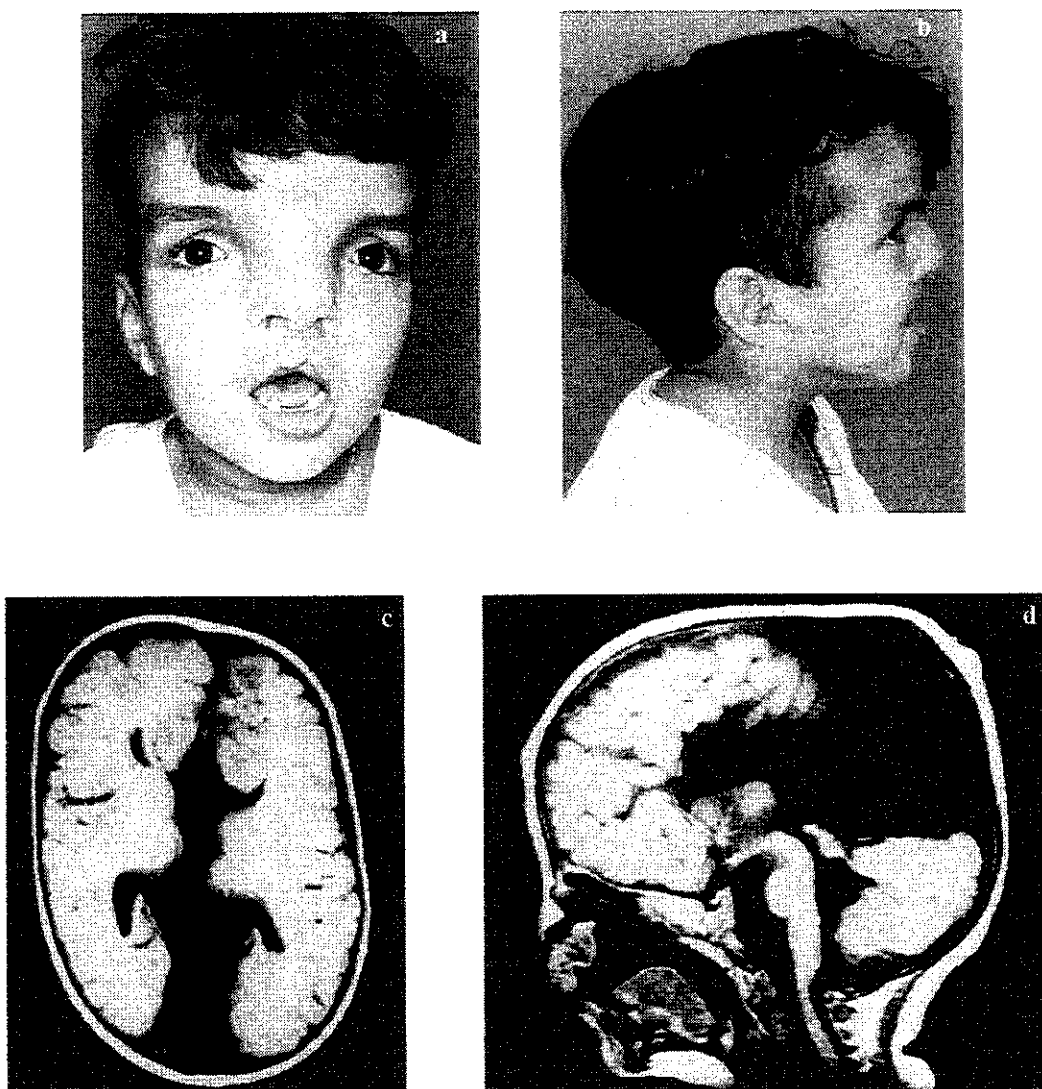


Figura 45: Aspectos clínicos (a-b) e RNMCE (c-d) do Paciente 45

Tabela 11: Dados clínicos dos pacientes da literatura e da presente casuística (pacientes 36 a 45) portadores de displasia frontronal, a/hipoplasia de corpo caloso e atraso mental

Dados clínicos	Pacientes da literatura						Presente casuística										Total/Frequência
	1*	2*	2*	2*	3*	4*	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	
Paciente		P1	P3	P4	P2	**											
Sexo	M	M	F	M	M	M	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	2F:14M
Crânio e Face																	
Macrocefalia/Braquicefalia	+/-	-/-	+/-	+/-	-/-	-/-	+/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	+/-	6/16 (37,5%)
Frontal amplo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16/16 (100%)
Falha óssea frontal	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	3/16 (19%)
V frontal	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	7/16 (44%)
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16/16 (100%)
Telecanto	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	4/16 (25%)
Fendas palpebrais para baixo	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	9/16 (56%)
Estrabismo	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	6/16 (37,5%)
Coloboma íris/retina	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	3/16 (19%)
Nariz de base larga	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16/16 (100%)
Nariz bífido	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	3/16 (19%)
Hipoplasia malar	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	11/16 (69%)
Fissura lateral de lábio e palato	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	12/16 (75%)
Fissura de palato/úvula	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	2/16 (15,5%)
Orelhas rodadas posteriormente	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	8/16 (50%)
Genital																	
Hipoplasia genital	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	6/16 (37,5%)
Criptorquidia	+	-	F	-	-	+	F	-	-	-	+	-	-	-	+	-	4/14 (28,5%)
Outros																	
Déficit estatural	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	10/16 (62,5%)
Anomalias menores de mãos/dígitos	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	5/16 (31,5%)
Anomalias de coluna	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	2/16 (15,5%)
Pé torto	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	3/16 (19%)
Sistema Nervoso Central																	
Convulsão	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	5/16 (31,5%)
Encefalocele	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	3/16 (19%)
Anomalia ventricular	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	14/16 (87,5%)
Anomalia de Dandy-Walker	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2/16 (15,5%)
Cisto inter-hemisférico	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	3/16 (19%)
Cisternas basais amplas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	1/16 (6%)
A/hipoplasia vermis cerebelar	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	3/16 (19%)
Heterotopia de substância cinzenta	NA	NA	NA	NA	NA	+	-	+	+	+	NA	NA	+	+	NA	+	7/8 (87,5%)
A/hipoplasia de corpo caloso	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16/16 (100%)
Atraso Mental	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16/16 (100%)

Legenda: +: sinal presente; -: sinal ausente; NA: sinal não avaliado; P: paciente; M: sexo masculino; F: sexo feminino.

** Cariótipo: 46,XY,t(7;3)(3;11)(q21.3;q27;q23;q21)

1*: FRANÇOIS et al. (1972); 2*: FONTAINE et al. (1983); 3*: TEMPLE et al. (1990); 4*: STEVENS & QUMSIYEH (1995).

Tabela 12: Estudo comparativo dos pacientes de GUERRINI & DOBYNS (1998) e pacientes 36 a 45 da presente casuística.

Dados clínicos	Guerrini & Dobyns (1998)		Presente casuística
	P1	P2	
Paciente	M	M	36 a 45
Sexo			1F:9M
Crânio e Face			
Macrocefalia	-	-	4/10
Braquicefalia	-	-	5/10
Frontal amplo	+	+	10/10
Falha óssea frontal	-	-	2/10
V frontal	+	-	4/10
Hipertelorismo ocular	+	+	10/10
Telecanto	-	-	2/10
Fendas palpebrais para baixo	-	-	5/10
Nistagmo/estrabismo	-	-	6/10
Nariz de base larga	+	+	10/10
Nariz bifido	-	-	2/10
Hipoplasia malar	-	-	8/10
Fissura lateral de lábio e palato	-	-	9/10
Fissura de palato/úvula	-	+	1/10
Orelhas rodadas posteriormente	+	+	7/10
Genital			
Hipoplasia genital	-	+	3/9
Criptorquidia	+	+	2/9
Outros			
Déficit estatural	-	-	6/10
Anomalias menores de mãos/dígitos	+	-	3/10
Anomalias de coluna	-	-	1/10
Pé torto	-	-	1/10
Sistema Nervoso Central			
Convulsão	-	-	3/10
Heterotopia substância cinzenta	+	+	6/7
A/hipoplasia de corpo caloso	-	-	10/10
Atraso mental	+	+	10/10

Legenda: +: sinal presente; -:sinal ausente; P: paciente; M: sexo masculino; F: sexo feminino

A Tabela 11 mostra os dados clínicos dos pacientes da literatura e presente casuística (pacientes 36 a 45) portadores de displasia frontonasal, a/hipoplasia de corpo caloso e atraso mental. Do total de 16 pacientes, 14 pertenciam ao sexo masculino e 2, ao feminino. Fissura lateral de lábio e palato ocorreu em 75% dos casos. Sinais com frequência de 50% ou mais foram: déficit estatural (62,5%), fendas palpebrais oblíquas para baixo (56%), hipoplasia malar (69%) e orelhas rodadas posteriormente (50%). Estrabismo e hipoplasia genital tiveram frequência de 37,5%. Heterotopia nodular periventricular foi

observado em 7 dos 8 pacientes submetidos à avaliação do sistema nervoso central por ressonância nuclear magnética. O estudo comparativo dos pacientes de GUERRINI & DOBYNS com os pacientes 36 a 45 da presente casuística encontra-se na Tabela 12.

Dados referentes a alterações do sistema nervoso central em displasia frontonasal são escassos. DeMEYER (1967) comentou em seu estudo que, apesar da gravidade dos defeitos faciais e de sua proximidade em relação ao cérebro, apenas 2 dos 25 pacientes (8%) analisados tinham atraso mental grave. Outros 3 (12%) foram considerados como limítrofe a levemente atrasados. Ambos os pacientes com atraso grave tinham outras anomalias associadas à displasia frontonasal (alteração estrutural do sistema nervoso central em um deles e, anomalias de extremidades no outro). Agenesia de corpo caloso e meningocele foi referida em 1 paciente (paciente 13) e ventrículos alargados em 2 (pacientes 2 e 10). O autor comentou que o paciente 2 apresentava sinais que sugeriam anomalia estrutural de corpo caloso. SEDANO *et al.* (1970), em seu trabalho de revisão (cerca de 70 casos com displasia frontonasal), fizeram referência a 5 casos com atraso mental. Em 4 destes, outras anomalias estavam presentes. Muitos destes pacientes, inicialmente referidos como portadores de displasia frontonasal e que apresentavam outras anomalias associadas, representam, na verdade, síndromes distintas onde o envolvimento frontonasal é parte do espectro fenotípico. Os pacientes 36 a 45 (10 pacientes) da presente casuística apresentam em comum displasia frontonasal, a/hipoplasia de corpo caloso e atraso mental. Considerando a classificação de SEDANO *et al.* (1970), estes pacientes enquadram-se no fâcies A, caracterizado por hipertelorismo ocular, base nasal larga, sulco nasal mediano/ponta nasal ausente e ausência de fissura mediana. Além destes 10 pacientes, outros 6 da literatura pertinente apresentavam quadro clínico similar. Os dados clínicos dos 16 pacientes estão relacionados na Tabela 11. Os pacientes portadores de displasia frontonasal, a/hipoplasia de corpo caloso e atraso mental, quando avaliados globalmente, mostraram frequência acima de 50% para achados clínicos como: déficit estatural, fendas palpebrais oblíquas para baixo, fissura lateral de lábio e palato, hipoplasia malar e rotação posterior das orelhas. Estrabismo e hipoplasia genital tiveram frequência de 37,5%. Dos 8 pacientes (7 meninos e 1 menina) cuja avaliação do sistema nervoso central foi através de ressonância nuclear magnética, encontrou-se heterotopia nodular periventricular bilateral (HNPB) nos 7 pacientes do sexo masculino. Este defeito de migração neuronal tem sido relatado em mulheres portadoras de

epilepsia e inteligência normal, sem outras anomalias associadas. Um gene associado à este defeito de migração foi recentemente mapeado no cromossomo Xq28 (EKSIOGLU *et al.*, 1996). Duplicação distal desta região do cromossomo X foi detectado em um dos 3 meninos portadores de HNPB, hipoplasia cerebelar, displasia de corpo caloso, grave atraso mental e sindactilia que foram descritos por DOBYNS *et al.* (1997). Os autores comentaram que este conjunto de sinais representa uma síndrome, provavelmente ligada ao X, e que esta pode envolver o mesmo *locus* Xq28 da HNPB isolada. Outras síndromes descritas somente em meninos com atraso mental (ou morte precoce), tais como: síndrome de HNPB e displasia frontonasal, síndrome de HNPB e nefrose, síndrome de HNPB e intestino curto e síndrome de Vles agenesia de corpo caloso, foram referidas pelos autores que recomendaram, neste grupo de pacientes, avaliação da região Xq28. HNPB, displasia frontonasal e atraso mental foi descrito, por GUERRINI & DOBYNS (1998), em 2 meninos não aparentados que apresentavam anomalias cerebrais porém sem evidência de anomalia estrutural de corpo caloso. Resultado de análise cromossômica por alta resolução e hibridização *in situ* (FISH) com marcadores para a região Xq28 foi normal em ambos. Estes pacientes apresentam, além da displasia frontonasal e atraso mental, outros sinais clínicos em comum com os pacientes 36 a 45 da presente casuística (Tabela 12). Anomalia estrutural de corpo caloso, presente nestes e ausentes nos pacientes de GUERRINI & DOBYNS (1998) pode tanto sugerir condições distintas quanto condição única de expressividade variável.

Em relação à razão sexual, apenas 2 dos 16 pacientes, pertenciam ao sexo feminino. Considerando-se a amostra como significativa, podemos concluir que existe uma seleção prévia – zigótica ou pós-zigótica – contra pacientes do sexo feminino que pode ser decorrente de uma maior letalidade em períodos precoces do desenvolvimento fetal. Uma outra possibilidade é de que o gene não se manifeste em pacientes do sexo feminino e que os poucos casos de meninas com fenótipo similar represente outra síndrome ou fenocópia. A verificação da taxa de abortos na presente casuística (15%) não se mostrou diferente da população (OTTO *et al.*, 1998), o que favorece a segunda possibilidade onde um gene ligado ao X recessivo deve ser considerado. Em relação à avaliação do sistema nervoso central, através de ressonância nuclear magnética, excluindo a paciente do sexo feminino, todos os demais apresentaram HNPB tal como nos pacientes de DOBYNS *et al.* (1997). Diante destes achados a possibilidade de que o quadro clínico destes pacientes possa ser decorrente

de uma mutação na região Xq28 deve ser considerada. É possível que esta região cromossômica seja um ponto quente para mutações que levam a HNBP ou, então, que deleções ou duplicações nesta região determine uma sequência de síndromes de genes contíguos onde um dos sinais é HNBP. Outra hipótese é de que os pacientes do presente estudo tenham outra síndrome ligada ao X, semelhante à descrita por GUERRINI & DOBYNS (1998), cujo *locus* ainda não está determinado. A descrição de um paciente com translocação complexa envolvendo os cromossomos 3, 7 e 11 e portador de displasia frontonasal, atraso mental, anomalia estrutural de corpo caloso e HNBP (STEVENS & QUMSIYEH, 1995), mostra a heterogeneidade que envolve este último sinal e abre especulação para que novos sítios nos cromossomos 3, 7 e 11 possam estar envolvido nesta situação. Pouco ainda se sabe dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento do córtex cerebral. Embora nenhuma via molecular definitiva tenha sido identificada até o momento, os dados de estudos sobre migração celular apontam, pelo menos, para 3 estágios principais. O primeiro, pré migratório, onde a orientação migratória dos neurônios se deve basicamente a um gene (FLN1) que orienta as ondas de migração de diferentes tipos de células. O segundo estágio, a fase migratória propriamente dita, dependente de 2 genes diferentes (DCX e LIS1) possibilita a migração dos núcleos celulares a distâncias de até 1000 corpos celulares através do manto cortical e, o terceiro e último depende de um gene (Dab1), que através de uma proteína, a reelina, emite um código finalizador de migração e o sinal para que os neurônios liberem-se das células gliais (FOX & WALSH, 1999). No entanto é mais do que lógico supor que algumas dezenas de outros genes estejam envolvidos e sempre que houver algum fator intrínseco ou extrínseco, que atue na ação destes sinalizadores, como consequência, pode ocorrer HNBP.

Em conclusão, a similaridade facial e a concordância das manifestações clínicas entre os pacientes da literatura e presente casuística portadores de displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso e atraso mental sugerem tratar-se de uma síndrome distinta de padrão de recorrência. Sinais clínicos tais como, fissura lateral de lábio e palato, fendas palpebrais oblíquas para baixo, hipoplasia malar, déficit estatural e hipoplasia genital, que tiveram frequência elevada, muito provavelmente, pertencem ao espectro fenotípico da síndrome. O desvio da razão sexual em direção ao sexo masculino sugere herança ligada ao X recessivo e a região Xq28 deve ser avaliada como possível candidata.

6.1.11. Grupo 11: Pacientes portadores de fissura facial mediana, anomalias oculares, encefalocele basal e agenesia de corpo caloso

Paciente 46: FBF (Figura 46a), sexo masculino, nascido em 1988, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3300 g ($25 < P < 50$), comprimento 52 cm ($50 < P < 75$).

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IG IP. Não houve intercorrências durante o período gestacional e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 27 e 28 anos. Recorrência ou outras anomalias nos familiares foram negadas.

Antecedentes pessoais e evolução: correção de imperfuração de coana à direita; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 2 anos e 6 meses: perímetro cefálico 52.5 cm ($P > 98$), distância intercantal interna 3.7 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.3 cm ($P > 97$). Macrocefalia, frontal amplo e proeminente; hipertelorismo ocular, ptose palpebral à esquerda; íris esquerda discretamente menor; nariz de base, ponta e columela alargadas, narinas evertidas; fissura mediana de lábio e arco alveolar superior, úvula bífida. Aos 11 anos: altura no percentil 3; inteligência normal. Avaliação audiológica normal. Avaliação oftalmológica: atrofia do nervo óptico à esquerda.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: afastamento das paredes mediais das órbitas, ausência da imagem correspondente da crista galli; falha óssea correspondente a porção média do esfenóide e etmóide com conteúdo de coeficiente semelhante à tecido cerebral (encefalocele esfeno-etmoidal), 3º ventrículo elevado e de dimensões aumentadas, paralelismo dos ventrículos laterais com alargamento dos cornos occipitais e redução dos frontais, agenesia de corpo caloso (Figura 46b-c).

Cariótipo: 46, XY.

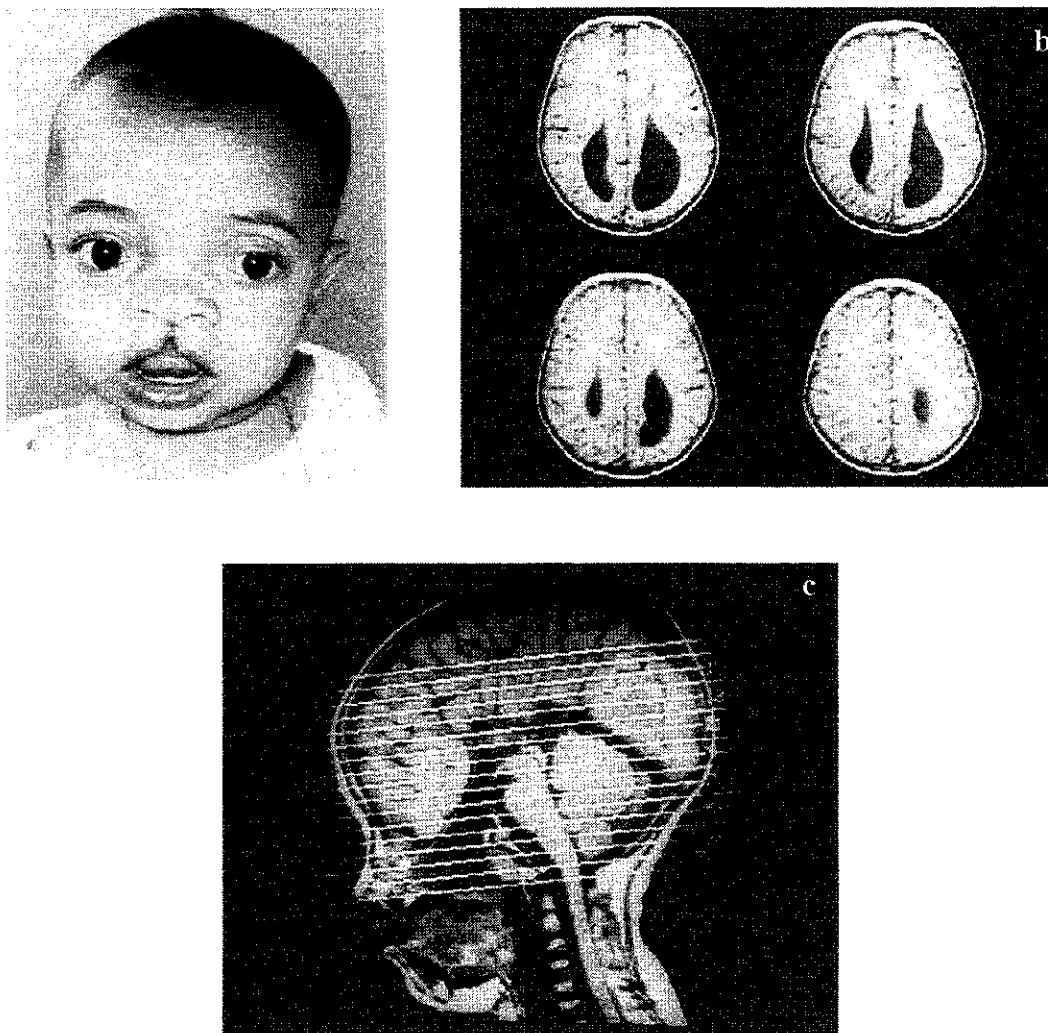


Figura 46: Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) do Paciente 46

Paciente 47: JMB (Figura 47a), sexo feminino, nascida em 1988, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3600 g (P=75).

Dados gestacionais e familiares: terceira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe IIIG IIIP. Não houve intercorrências gestacionais e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 26 e 36 anos. Duas irmãs sem anormalidades. Tio paterno da paciente com atraso mental.

Antecedentes pessoais e evolução: broncopneumonia, infecção do trato urinário e vários episódios de meningite; queiloplastia, correção de fissura nasal, correção de encefalocele; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 2 anos: peso 14,6 kg ($90 < P < 97$), altura 89 cm ($P = 90$), perímetro cefálico 47 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 3,5 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.0 cm ($P > 97$), rima ocular direita 2.5 cm ($P > 50$) e esquerda 2.8cm ($P > 50$). Braquicefalia, frontal amplo e proeminente, implantação dos cabelos em V na região frontal; hipertelorismo ocular; blefaroptose, microftalmia, estrabismo convergente à direita; nariz de base e dorso largos e achatados e ponta bífida; fissura mediana de lábio superior, palato alto. Aos 9 anos: peso, altura e perímetro cefálico no percentil 98; dificuldade de aprendizagem. Avaliação oftalmológica: catarata em absorção e imagem em forma de membrana direcionando-se para o nervo óptico.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: globo ocular direito menor que o esquerdo, sinusopatia bimaxilar, ventrículos de dimensões aumentadas, paralelismo dos ventrículos laterais, encefalocele esfeno-etmoidal, agenesia de corpo caloso (Figura 47b-c).

Cariótipo: 46, XX.

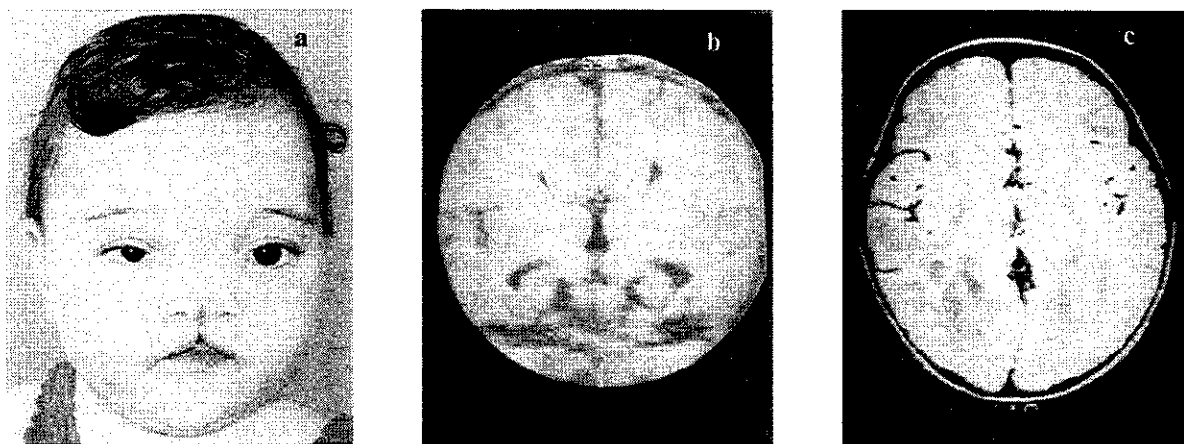


Figura 47: Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) da Paciente 47

Paciente 48: MGCA (Figura 48a), sexo masculino, nascido em 1990, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 2900 g ($P=10$), comprimento 45.5 cm ($3<P<10$) e perímetro cefálico 36 cm ($P>50$).

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IG IP. A gestação transcorreu normalmente e na época da concepção os pais tinham 27 anos. Recorrência nos familiares foi negada.

Antecedentes pessoais e evolução: herniorrafia bilateral; correção de encefalocele; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas; óbito aos 6 anos e 4 meses (pós-cirúrgico).

Exame físico aos 16 meses: peso 10 kg ($25<P<50$), altura 74 cm ($P<3$), perímetro cefálico 48.5 cm ($P>50$), distância intercantal interna 3.2 cm ($P>97$), distância intercantal externa 9.5 cm ($P>97$). Déficit estatural, frontal amplo e proeminente; hipertelorismo ocular, ptose palpebral à direita; catarata à direita; nariz de base larga e deprimida e dorso achatado; entalhe mediano em lábio superior, fissura de palato por onde se projetou massa tumoral (encefalocele). As 6 anos: altura no percentil 3; inteligência normal.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, 3º ventrículo elevado, ventrículos laterais paralelos, formação heterogênea que se prolapsa pelo esfenoide e células etmoidais sugestiva de encefalocele, agenesia de corpo caloso (Figura 48b-c).

Análise de mutação: detectado mutação no gene TGIF (loco para holoprosencefalia, localizado no cromossomo 18p), levando à substituição do aminoácido serina pelo fenilalanina. Mutação não detectada nos pais.

Cariótipo: 46, XY.

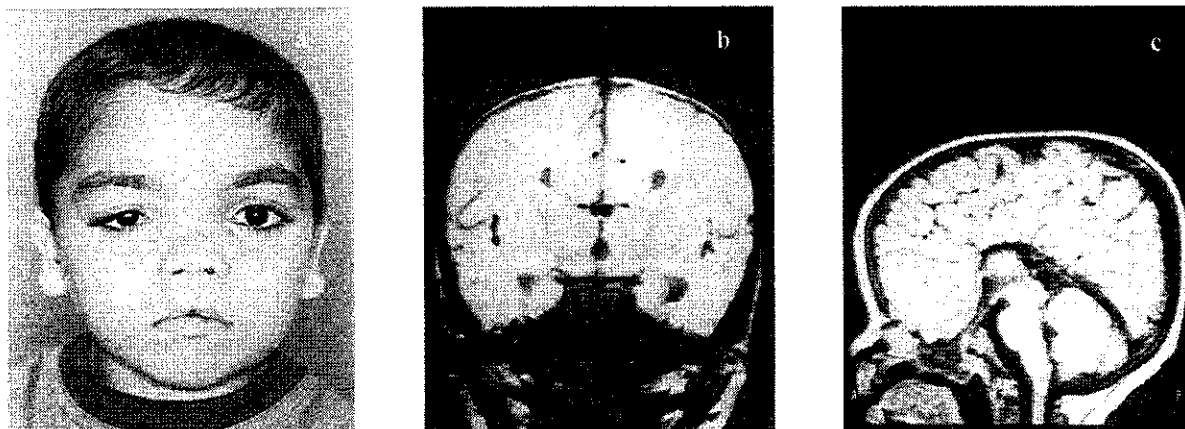


Figura 48: Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) do Paciente 48

Paciente 49: LSP (Figura 49a), sexo feminino, nascida em 1984, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3500 g ($P>50$).

Dados gestacionais e familiares: terceira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe III G III P. Não houve intercorrências durante o período gestacional e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 25 e 26 anos. Não há casos similares na família, nem portadores de outras anomalias.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia, palatoplastia, correção de hipertelorismo; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 8 anos e 6 meses: peso 23 kg ($P=25$), altura 124 cm ($P=25$), perímetro cefálico 52 ($P=50$), distância intercantal interna 4,2 cm ($P>97$), distância intercantal externa 10,3 cm ($P>97$), rimas oculares 3,2 cm ($P>50$). Frontal amplo, pontes supraorbitária rasas; hipertelorismo ocular, olhos proeminentes, fissuras palpebrais amplas,

ptose palpebral bilateral; nariz de base alargada e ponta alargada e sulcada; hipoplasia malar; fissura mediana de lábio e palato. Avaliação oftalmológica: fundo de olho normal, ptose palpebral bilateral. Aos 15 anos: freqüentando a 4ª série escolar e com aproveitamento bom (iniciou a 1ª série aos 11 anos).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: megapófise transversa em L5 bilateralmente, escoliose lombar.

Tomografia computadorizada de órbitas: normal

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: sinusopatia maxilo-etmoidal bilateral, afastamento das paredes orbitárias, diástese do jugo do esfenóide e da lâmina crivosa do etmóide com presença de encefalocele afastando as células etmoidais (encefalocele esfeno-etmoidal), paralelismo dos corpos ventriculares e dilatação das porções posteriores do corpo, trígono e cornos posteriores, agenesia de corpo caloso (Figura 49b-c).

Cariótipo: 46, XX.

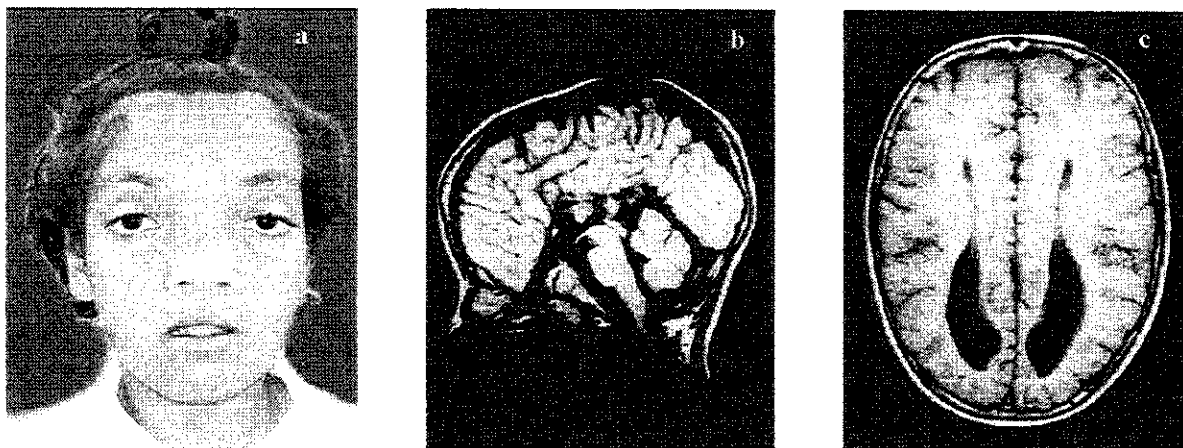


Figura 49: Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) da Paciente 49

Paciente 50: JFSF (Figura 50a), sexo masculino, nascido em 1979, em regulares condições, de parto normal, a termo e domiciliar.

Dados gestacionais e familiares: oitavo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe XIIIIG IXP e quatro abortamentos de 1º trimestre de gestação. A gravidez transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 34 e 38 anos. Recorrência ou outras anomalias nos familiares foram negadas.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia; aquisições neuro-psicomotoras foram adequadas.

Exame físico aos 13 anos: peso 32 kg ($3 < P < 10$), altura 136 cm ($P < 3$), perímetro cefálico 52 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 4,3 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 10 cm ($P > 97$). Baixa estatura, frontal amplo; hipertelorismo ocular, microftalmia e ptose palpebral à esquerda; base nasal larga, ponta e columela alargadas e sulcadas medianamente; fissura mediana de lábio e palato, fusão dos dentes incisivos centrais inferiores; hérnia umbilical. Avaliação oftalmológica: atrofia bulbar e catarata à esquerda, coloboma de papila à direita. Não alfabetizado (não frequentou escola).

Exames complementares:

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: distância interorbitária aumentada, ausência do septo pelúcido, hipotrofia dos nervos ópticos, encefalocele eseno-etmoidal, agenesia de corpo caloso (Figura 50b).

Cariótipo: 46, XY.

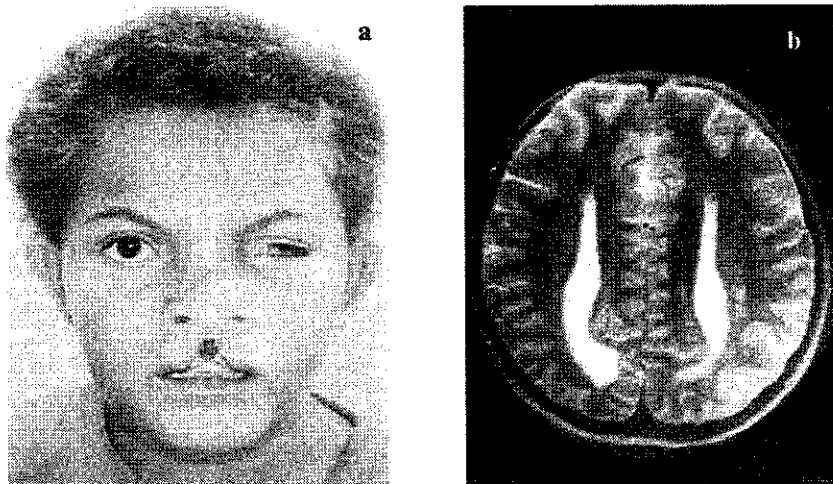


Figura 50: Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b) do Paciente 50

Paciente 51: ACAS (Figura 51a), sexo feminino, nascida em 1993, em boas condições, de parto cesáreo e a termo.

Dados gestacionais e familiares: primeira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe IVG IIIP e um abortamento de 1º mês de gestação, sem causa aparente. Primos paternos distantes foram referidos como portadores de fissura de lábio e palato e um tio paterno da paciente, como portador de sindactilia de artelhos.

Antecedentes pessoais e evolução: queiloplastia; aquisições neuro-psicomotoras adequadas.

Exame físico aos 6 meses : peso 6610 g ($3 < P < 10$), comprimento 60,5 cm ($P = 3$), perímetro cefálico 42 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 3,2 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 8,1 cm ($P > 97$). Déficit estatural, frontal amplo e proeminente; hipertelorismo ocular, olhos proeminentes, fissuras palpebrais amplas, ptose palpebral à esquerda; nariz de base larga; fissura mediana de lábio e alvéolo. Aos 7 anos: altura abaixo

do percentil 3; inteligência normal. Avaliação oftalmológica: fundo de olho normal, ptose palpebral à esquerda.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: encefalocele esfeno-etmoidal, dilatação dos 3º ventrículo que se interpõe entre os ventrículos laterais, paralelismo dos ventrículos laterais, agenesia de corpo caloso (Figura 51b).

Cariótipo: 46, XX, r(21).

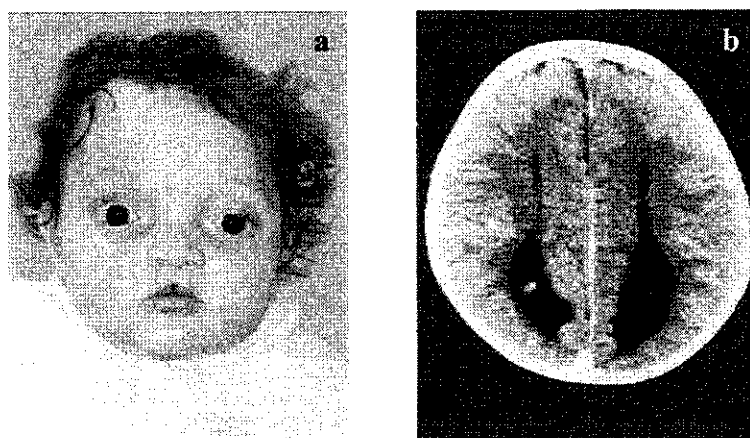


Figura 51: Aspectos clínicos (a) e TCCE (b) da Paciente 51

Paciente 52: MAS (Figura 52), sexo masculino, nascido em 1994, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3420 g (P=50), comprimento 50 cm (P=25), perímetro cefálico 36 cm (P>50).

Antecedentes pessoais e evolução: óbito aos 6 meses.

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IG IP. Não houve intercorrências durante o período gestacional e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 15 e 21 anos. Recorrência ou outras anomalias nos familiares foram negadas.

Exame físico aos 4 meses e 20 dias: peso 5690 g (P=3), comprimento 62 cm (P=3), perímetro cefálico 41 cm (P<50), distância intercantal interna e externa acima do percentil 97, fissuras palpebrais aumentadas. Déficit de crescimento, frontal amplo; hipertelorismo ocular, olhos proeminentes, ptose palpebral bilateral; nariz de base alargada, septo hipoplásico e ponta e columela alargadas e sulcadas medianamente; fissura mediana de lábio e palato; massa tumoral projetando-se pelo palato; hérnia umbilical. Desenvolvimento adequado para a idade.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: encefaloce esfeno-etmoidal, agenesia de corpo caloso.

Cariótipo: 46, XY.



Figura 52: Aspectos clínicos do Paciente 52

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Paciente 53: RRVSS (Figura 53a), sexo masculino, nascido em 1999, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3320 g ($25 < P < 50$), comprimento 49 cm ($10 < P < 25$).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. Não houve intercorrências durante o período gestacional e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 28 e 39 anos. Recorrência ou outras anomalias nos familiares foram negadas.

Antecedentes pessoais e evolução: dificuldades respiratórias desde o nascimento, crises de apnéia; 1 episódio de pneumonia; atraso nas aquisições neuro-psicomotoras.

Exame físico aos 14 meses: peso 10 kg ($P=10$), comprimento 70 cm ($P<3$), perímetro cefálico 46 cm ($P<50$), distância intercantal interna 2.8 cm ($75 < P < 97$), distância intercantal externa 8.5 cm ($P>97$). Déficit de crescimento, frontal amplo e proeminente; hipertelorismo ocular, olhos proeminentes, esclerótidas azuladas; nariz de base, ponta e columela alargadas, narinas evertidas; fissura mediana de lábio e arco alveolar superior. Avaliação oftalmológica: lagofthalmia e leve miopia. Desenvolvimento motor em atraso (senta sem apoio, não levanta) e linguagem em início.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada de rinofaringe e orofaringe: encefalocele em linha média através da fissura esfeno-etmoidal, agenesia parcial do osso palatino e fenda maxila anterior em linha média.

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: encefalocele esfeno-etmoidal, 3º ventrículo elevado, cornos anteriores dos ventrículos laterais de morfologia anômala, paralelismo dos ventrículos laterais sugerindo alteração estrutural de corpo caloso (Figura 53b-c).

Cariótipo: 46, XY.

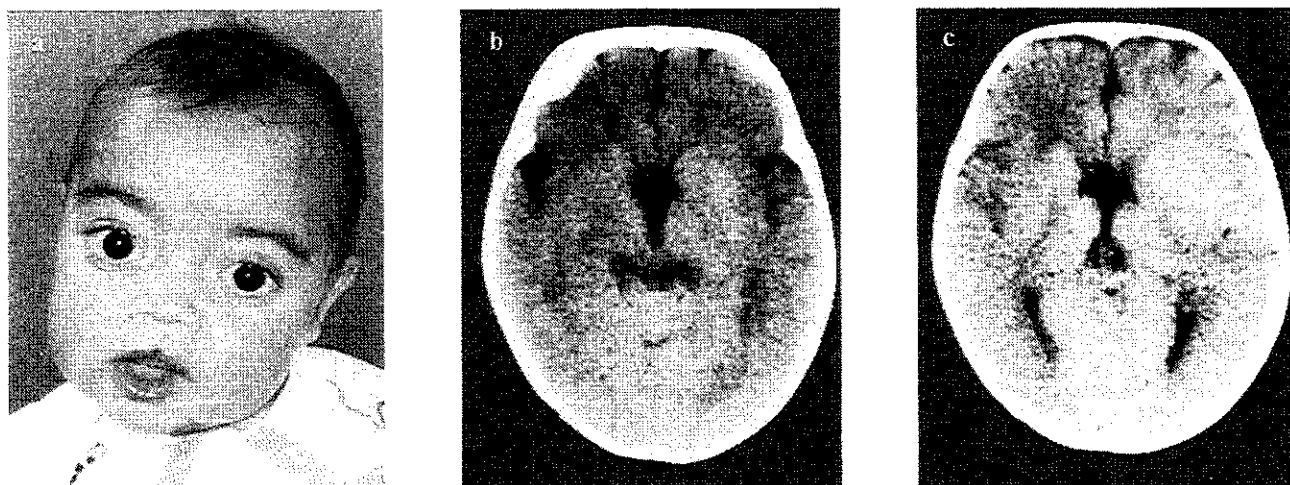


Figura 53: Aspectos clínicos (a) e TCCE (b-c) do Paciente 53

Tabela 13: Dados clínicos dos pacientes 46 a 53 da presente casuística portadores de displasia frontonasal, anomalias oculares, encefalocele basal e a/hipoplasia de corpo caloso

Paciente	Sexo	Idade	Fissura oro-facial	Anomalias oculares	Anomalias cerebrais	Desenvolvimento	Outros
46	M	11 a	Fissura mediana de lábio e alvéolo Úvula bifida	Ptose palpebral E Íris E menor que D Atrofia nervo óptico E	Encefalocele eseno-etmoidal Agenesia de corpo caloso	Desenvolvimento adequado Inteligência normal	Déficit estatural Macrocefalia Imperfuração de coana D Cariótipo normal
47	F	9 a	Fissura mediana de lábio e nariz	Ptose palpebral D Microftalmia D Estrabismo convergente D Catarata D	Encefalocele eseno-etmoidal Agenesia de corpo caloso	Desenvolvimento adequado Dificuldade aprendizagem	Cariótipo normal
48	M	6 a	Entalhe mediano de lábio Fissura de palato	Ptose palpebral D Catarata D	Encefalocele eseno-etmoidal Agenesia de corpo caloso	Desenvolvimento adequado Inteligência normal	Déficit estatural Cariótipo normal Mutação no gene TGIF Óbito: 6 a (pós-cirúrgico)
49	F	15 a	Fissura mediana de lábio Fissura de palato	Ptose palpebral bilateral FO normal	Encefalocele eseno-etmoidal Agenesia de corpo caloso	Desenvolvimento adequado Inteligência normal	Escoliose Cariótipo normal
50	M	13 a	Fissura mediana de lábio Fissura de palato	Ptose palpebral E Atrofia bulbar Catarata E Coloboma papila D	Encefalocele eseno-etmoidal Agenesia de corpo caloso	Desenvolvimento adequado Não frequentou escola	Déficit estatural Fusão de incisivos centrais inferiores Cariótipo normal
51	F	7 a	Fissura mediana de lábio e alvéolo	Ptose palpebral E FO normal	Encefalocele eseno-etmoidal Agenesia de corpo caloso	Desenvolvimento adequado Inteligência normal	Déficit estatural Cariótipo 46,XX,t(21)
52	M	5 m	Fissura mediana de lábio Fissura de palato	Ptose palpebral bilateral Não avaliado FO	Encefalocele eseno-etmoidal Agenesia de corpo caloso	?	Déficit pônbero-estatural Óbito aos 6 m Cariótipo normal
53	M	1 a 2 m	Fissura mediana de lábio e alvéolo	Lagofthalmia Miopia leve	Encefalocele eseno-etmoidal Agenesia de corpo caloso	Atraso leve no desenvolvimento	Déficit pônbero-estatural Cariótipo normal

Legenda: F: feminino; M: masculino; a: anos; m: meses; D: direita; E: esquerda; FO: fundo de olho

Encefaloceles basais, decorrente de defeitos ósseos na linha média da base do crânio, representam cerca de 1.5% de todas as encefaloceles e, de acordo com a localização do defeito ósseo, foram classificadas em trans-etmoidal, esfeno-etmoidal, trans-esfenoidal, esfeno-orbital e esfeno-maxilar (POLLOCK *et al.*, 1968). Relatos, em literatura pertinente, tem mostrado a associação de encefaloceles basais à defeitos de linha média craniofacial como hipertelorismo, base nasal alargada, fissura mediana de lábio e fissura de palato (OLDFIELD, 1938, POLLOCK *et al.* 1968, SAKODA *et al.*, 1979, NAIDICH *et al.*, 1983, GRUBBEN *et al.*, 1990). NAIDICH *et al.* (1983), analisando os dados de 30 pacientes (28 de literatura e 2 casos pessoais) portadores de encefalocele basal encontraram: tipo esfenoidal em 60%, esfeno-etmoidal em 33% e etmoidal em 0,7%; hipertelorismo em 73%; fissura mediana de lábio/nariz em 63%; displasia do nervo óptico em 40%; agenesia de corpo caloso em 40%. Os autores comentaram que a fissura labial mediana é indicativo da presença de encefalocele basal, agenesia de corpo caloso e alguma forma de displasia do nervo óptico. Anomalias do disco óptico observadas nesta associação incluem: coloboma de nervo óptico, displasia de disco óptico, megalopapiloma, estafiloma peripapilar e malformação de *morning glory* (CAPRIOLI & LESSER, 1983, HOPE-ROSS & JOHNSTON, 1990, ITAKURA *et al.*, 1992). Relatos recentes de distúrbios endócrinos em pacientes portadores de anomalias de linha média craniofacial e anomalia de disco óptico, tem levado os autores a relacionarem este distúrbio à presença de encefalocele basal (EUSTIS *et al.*, 1994, MORIOKA *et al.*, 1995). MORIOKA *et al.* (1995) relataram sobre uma menina, portadora de encefalocele esfenoidal e esfeno-etmoidal e alterações de disco óptico (síndrome de *morning glory*), com hipopituitarismo e perda visual progressiva. Os autores, revendo a literatura sobre encefalocele trans-esfenoidal e presença de distúrbios hormonais, encontraram que: alterações do hormônio de crescimento e anti-diurético eram as mais frequentes (acima de 60% dos casos); em 77,8% dos pacientes o distúrbio hormonal era progressivo e 40% dos pacientes tinham disfunção óptica progressiva. A alta correlação entre encefalocele (principalmente esfenoidal) e malformações de face, olho e cérebro (YOKOTA *et al.*, 1986) tem sugerido a possibilidade deste conjunto de anomalias representar uma condição distinta. LEITCH & WINTER (1996) relataram sobre um menino portador de hipertelorismo, ampla fissura mediana de lábio e palato, displasia de disco óptico, agenesia de corpo caloso e encefalocele esfeno-etmoidal e comentaram que este

conjunto de anomalias representa uma condição distinta dentro do espectro da displasia frontonasal. Desta mesma opinião foram LEES *et al.* (1998) que descreveram 6 pacientes que apresentavam encefalocele esfeno-etmoidal, anomalias de disco óptico, fissuras faciais medianas, hipertelorismo, a/hipoplasia de corpo caloso e alterações endócrinas, incluindo *diabetes insipidus* e disfunção pituitária. Atraso leve no desenvolvimento foi observado em 6 dos 4 pacientes. Estes autores enfatizam a importância de se investigar do ponto de vista oftalmológico e endocrinológico pacientes com fissuras medianas associadas à encefalocele basal. Os pacientes 46 a 53 da presente casuística apresentam um conjunto de anomalias de linha média muito similares, embora de gravidade variável, que envolve face e sistema nervoso central associado a alterações oculares (Tabela 13). Os achados clínicos foram: hipertelorismo (geralmente leve), fissuras faciais medianas que variam desde entalhe mediano de lábio superior até fissura mediana completa de lábio e nariz, encefalocele basal (esfeno-etmoidal em todos os casos), agenesia de corpo caloso e anomalias oculares variáveis. Embora estes pacientes não tenham sido submetidos à avaliação do sistema endócrino, a presença de déficit estatural em 6 dos 8 casos sugere uma disfunção da pituitária. O padrão de anomalias destes pacientes da presente casuística semelhante aos previamente relatados por LEITCH & WINTER (1996) e por LEES *et al.* (1998) reforçam a possibilidade deste conjunto de anomalias representar uma condição distinta, de expressividade variável, dentro do espectro da displasia frontonasal. LEES *et al.* (1998) comentaram que as alterações observadas provavelmente refletem uma disrupção em cascata que se inicia no processo frontonasal ou, então na embriogênese do osso esfenoidal. Os autores acreditam que, mesmo sem evidência de causa genética (casos relatados, até o momento, são esporádicos e não há referência sobre prole de afetados) mutações novas de genes que se expressam no cérebro anterior, devem ser consideradas como possíveis causas. No presente estudo, as alterações detectadas nos pacientes 48 e 51 podem ser indicativos de base genética. A análise citogenética da paciente 51 mostrou 46,XX,r(21) e, o estudo molecular no paciente 48 detectou mutação no gene TGIF, localizado no cromossomo 18p. Tanto a região terminal do cromossomo 21 (q22.3) como a região do braço curto do cromossomo 18 têm sido relacionadas à holoprosencefalia (MUENKE *et al.*, 1995, OVERHAUSER *et al.*, 1995), condição que também envolve defeitos de linha média

craniofacial, sugerindo a presença de genes candidatos, para a presente condição, nestas regiões cromossômicas.

6.1.12. Grupo 12: Pacientes portadores de displasia frontonasal e fissura alar

Paciente 54: JC (Figura 54), sexo masculino, nascido em 1989, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3530 g (P=50).

Dados gestacionais e familiares: terceiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe III G III P. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 24 e 25 anos. Fissura de lábio e/ou palato foi referida em irmão e em primos maternos do pai do paciente.

Antecedentes pessoais e evolução: cirurgias para correção de fissura alar; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 16 meses: peso 10,5 kg (P=25), altura 79 cm (P=25), perímetro cefálico 49 cm (P>50), distância intercantal interna 3.5 cm (P>97), distância intercantal externa 8.8 cm (P>97). Frontal amplo, depressão junto ao lado interno da órbita esquerda, protuberância junto à base nasal com pilificação na região inferior; hipertelorismo ocular, epicanto; base nasal alargada, fenda da asa nasal esquerda e septo nasal desviado à direita; apêndice pré-auricular à esquerda; clinodactilia bilateral do dígito 5. Avaliação cardiológica: comunicação interventricular (CIV). Aos 9 anos: peso e altura dentro dos parâmetros normais; inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: aumento da distância entre a linha média e parede lateral interna da órbita esquerda e imagem sugestiva de falha óssea nesta região, asa esfenoidal verticalizada, processo odontóide bifido.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: alargamento da glabella, órbita esquerda mais afastada que a direita em relação à linha média, encéfalo normal.

Cariótipo: 46, XY.

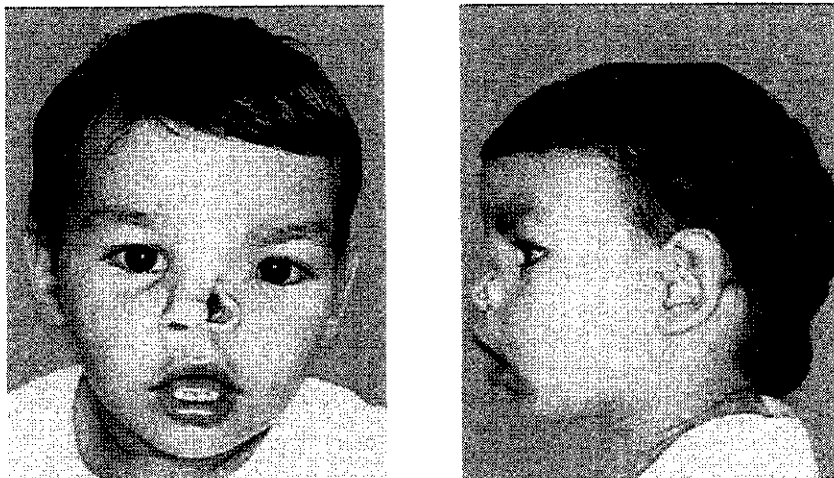


Figura 54: Aspectos clínicos do Paciente 54

Paciente 55: PHBF (Figura 55a-b), sexo masculino, nascido em 1996, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3950 g ($75 < P < 90$) e comprimento 52 cm ($50 < P < 75$).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 27 e 22 anos. Primeiro filho do casal faleceu aos 3 dias e era portador de agenesia pulmonar unilateral.

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 3 anos e 8 meses: peso 17,9 kg ($P=97$), altura 105 cm ($P=75$), perímetro cefálico 53 cm ($P>50$), distância intercantal interna 3.9 cm ($P>97$), distância intercantal externa 9.0 cm ($P>97$). Frontal amplo com tumorações paramedianas direita e esquerda, protuberância junto à base nasal à direita; hipertelorismo ocular, telecanto, epicanto; base nasal alargada, fenda de asa nasal à direita. Desenvolvimento normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: falha óssea frontal (Figura 55c).

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: falha óssea frontal bilateral com herniação de parênquima cerebral à direita, lipoma frontal, lipoma de linha média junto à porção anterior do joelho do corpo caloso, grande cisto porencefálico da linha média em direção ao ventrículo lateral direito, 3º ventrículo elevado, ventrículos laterais paralelos, corpo caloso com hiperplasia de joelho e esplenio e acentuada hipoplasia de corpo (Figura 55d-e).

Cariótipo: 46, XY.

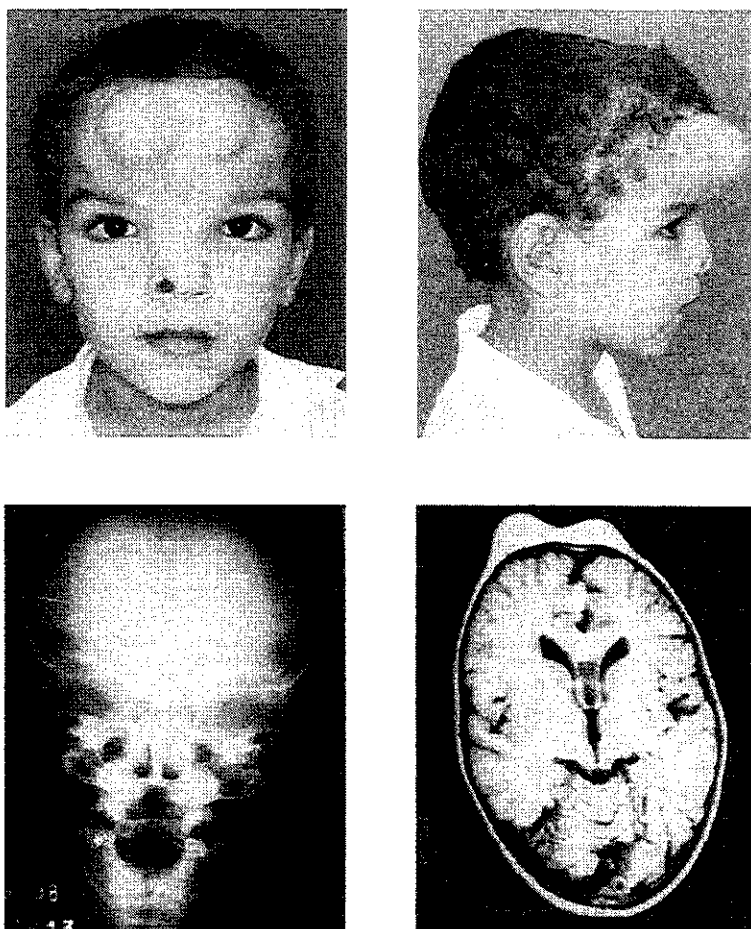


Figura 55: Aspectos clínicos (a-b), RX de crânio (c) e RNMCE (c-d) do Paciente 55

Paciente 56: KST (Figura 56a-b), sexo masculino, nascido em 1997, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 3400 g (P=50) e comprimento 49 cm (P=25).

Dados gestacionais e familiares: segundo filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IIG IIP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 28 e 38 anos. Irmã e demais familiares relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras adequadas.

Exame físico aos 5 meses: peso 7220 g (P=50), comprimento 69 cm (P=90), perímetro cefálico 42 cm (P=50), distância intercantal interna 3.8 cm (P>97). Frontal amplo, protuberância na região mediana do frontal que se estende até o dorso nasal; hipertelorismo ocular, telecanto, epicanto; base nasal alargada, fenda de asa nasal à direita. Desenvolvimento normal.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada das órbitas: globos oculares, nervo óptico e musculatura extrínseca normais.

Tomografia computadorizada de face e crânio-encefálica: falha óssea frontal, osso nasal direito anômalo, septo nasal desviado para a esquerda, agenesia de parte do palato duro, lipoma frontal, encéfalo normal (Figura 56c-d).

Cariótipo: 46, XY.

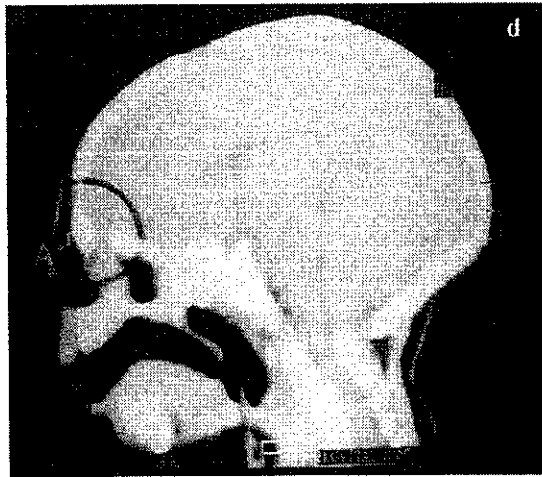


Figura 56: Aspectos clínicos (a-b) e TCCE (c-d) do paciente 56

Paciente 57: KFC (Figura 57a), sexo masculino, nascido em 1974, em boas condições, de parto normal domiciliar.

Dados gestacionais e familiares: quinto filho de casal normal e consanguíneo (F=1/16), mãe VG VP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 32 e 39 anos. Irmãos e demais familiares relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: correção de fissura alar; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 25 anos: peso 72 kg ($75 < P = 90$), altura 172 cm ($25 < P < 50$), perímetro cefálico 61 cm ($P > 98$), distância intercantal interna 5.3 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 12.4 cm ($P > 97$). Frontal amplo, implantação do cabelo em V na fronte, protuberância na região mediana e inferior do frontal estendendo-se ao dorso nasal; hipertelorismo ocular, telecanto, epicanto; base nasal alargada, fenda de asa nasal à esquerda. Inteligência normal.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada crânio encefálica: defeito ósseo ao nível da pirâmide nasal à esquerda, encefalocèle fronto-nasal, encéfalo normal (Figura 57b-c).

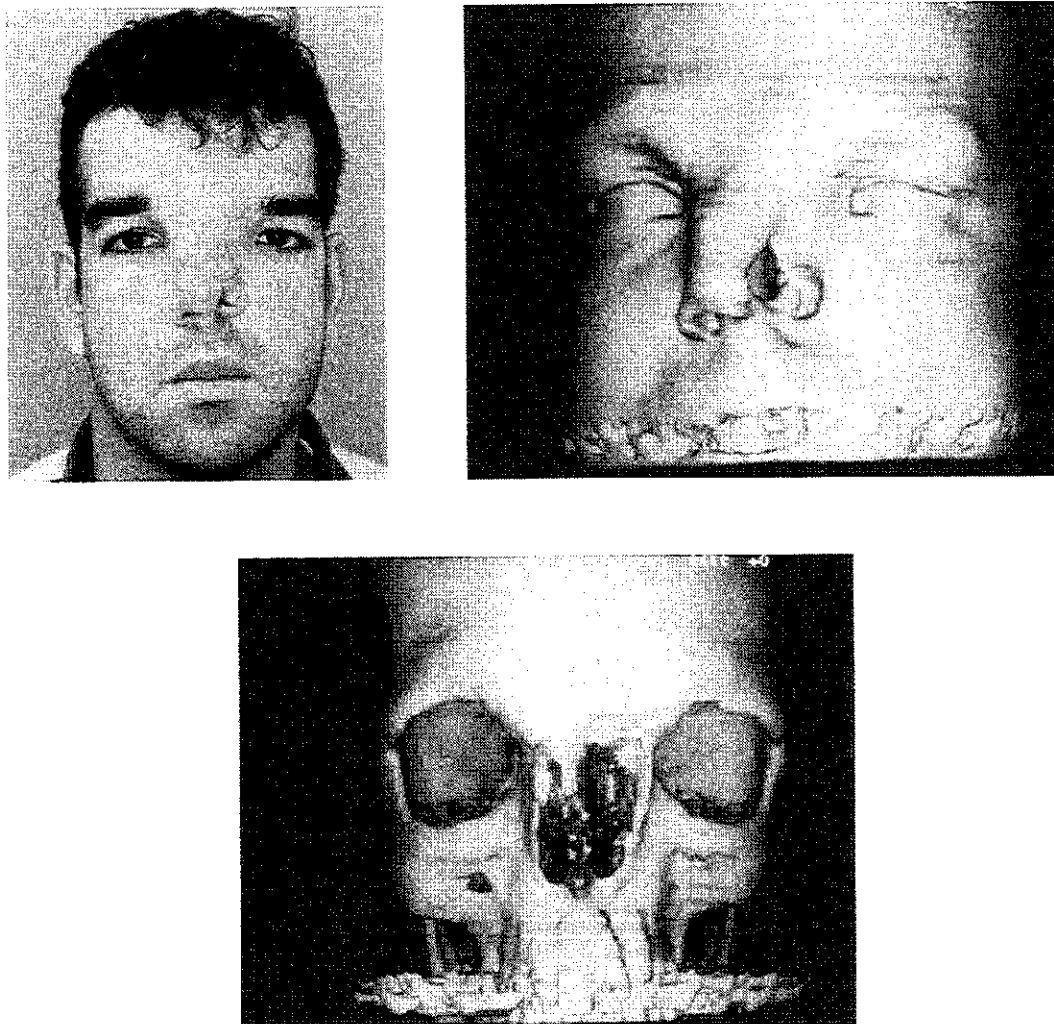


Figura 57: Aspectos clínicos (a) e TCCE (b-c) do Paciente 57

Tabela 14: Dados clínicos dos pacientes 54 a 59 da presente casuística portadores de displasia frontonasal e fissura alar.

Paciente	Sexo	Idade	Anomalias faciais	Anomalias crânio-cerebrais	Desenvolvimento	Outros
54	M	9 a	Hipertelorismo Telecanto Epicanto Protuberância frontal Base nasal larga Fissura alar E	Falha óssea etmoidal	Desenvolvimento adequado Inteligência normal	Cardiopatia congênita (CIV) Apêndice pré-auricular E Cariótipo normal
55	M	3 a 8 m	Hipertelorismo Telecanto Epicanto Protuberância frontal Base nasal larga Fissura alar D	Falha óssea frontal Lipoma frontal Lipoma de corpo caloso Cisto porencefálico Hipoplasia de corpo caloso	Desenvolvimento adequado Inteligência normal	Cariótipo normal
56	M	5 m	Hipertelorismo Telecanto Epicanto Protuberância frontal Base nasal larga Fissura alar D	Falha óssea frontal Lipoma frontal	Desenvolvimento adequado	Cariótipo normal
57	M	25 a	Hipertelorismo Telecanto Epicanto Protuberância frontal Base nasal larga Fissura alar E	Falha óssea pirâmide nasal Encefalocele fronto-nasal	Desenvolvimento adequado Inteligência normal	Consangüinidade parental (F=1/16)

Legenda: M: masculino; a: anos; m: meses; D: direita; E: esquerda

SEDANO *et al.* (1970), em sua revisão sobre displasia frontonasal, identificaram 4 tipos faciais onde fissura de asa nasal estava presente nos tipos C e D. De acordo com os autores, hipertelorismo ocular, base nasal alargada e fissura de asa nasal uni ou bilateral, caracterizam o tipo facial C. Por esta ocasião, os autores relataram sobre uma menina, caso isolado, que apresentava crânio bífido anterior, protuberância frontal mediana, hipertelorismo ocular, base nasal alargada, fissura bilateral de asa nasal microftalmia à esquerda e anoftalmia à direita. Avô e tio paterno da paciente apresentavam microftalmia. Os autores concluíram que esta paciente apresentava displasia frontonasal com sinais faciais correspondentes ao tipo C e, que esta condição não apresentava evidência genética. Em 1976, FOX *et al.* (1976) relataram sobre duas irmãs que apresentavam crânio bífido anterior, telecanto, fissura de asa nasal bilateral e ponta nasal ausente e comentaram que estes casos pareciam representar uma síndrome genética recessiva pertencente ao heterogêneo grupo da displasia frontonasal. Este mesmo conjunto de sinais, em irmãs, já havia sido observado por RIMOIN em 1969. Consangüinidade parental ($F=1/16$) foi referida por MEGUID (1993) ao descrever um menino portador de displasia frontonasal com fácies C, tetralogia de Fallot e lipoma de corpo caloso. Este último achado foi anteriormente referido nos casos 6 e 7 de PASCUAL-CASTROVIEJO *et al.* (1985), ambos portadores de displasia frontonasal com fácies tipo C. A paciente 6 apresentava, também, lipoma frontal. Apêndice cutâneo nasal ou intra-nasal é outro achado clínico observado neste tipo facial (paciente 10 de DeMYER, 1967, pacientes 1 e 2 de ROSASCO, 1968). Os pacientes 54 a 57 da presente casuística apresentam sinais faciais como hipertelorismo, telecanto, epicanto, protuberância frontal, base nasal larga, fissura alar unilateral, compatíveis com displasia frontonasal fácies tipo C. Falha óssea frontal ou etmoidal estava presente nos 4 pacientes; lipoma frontal em 2 (pacientes 55 e 56); lipoma de corpo caloso, hipoplasia de corpo caloso e cisto porencefálico no paciente 55; encefalocele fronto-nasal no paciente 57 (Tabela 14). Analisando os pacientes 54 a 57 da presente casuística e os pacientes relatados em literatura, acima referidos, observa-se similaridade na aparência facial e nos achados clínicos. O paciente 55 apresenta alterações do sistema nervoso central, como hipoplasia de corpo caloso e cisto porencefálico, não observados até então. Dos pacientes referidos em literatura somente os de PASCUAL-CASTROVIEJO *et al.* (1985) e o de MEGUID foram submetidos à avaliação específica do sistema nervoso central, portanto é possível que estas estruturas sejam mais

frequentemente acometidas do que inicialmente se pensou. O paciente 54 apresentou achados adicionais, como apêndice pré-auricular unilateral e cardiopatia congênita, o que leva a diferenciá-lo de outra condição genética distinta, a displasia oculoauriculofrontonasal (MIM 601452), que cursa com displasia frontonasal e anomalias de 1º arco branquial. Fissura alar pode estar presente nesta condição (GUION-ALMEIDA & LOPES, 1997). Apesar da sobreposição de sinais clínicos, o comprometimento facial do paciente 54 não é compatível com a displasia oculoauriculofrontonasal (MIM 601452). Considerando recorrência na irmandade (RIMOIN, 1969, FOX *et al.*, 1976), consangüinidade parental (MEGUID, 1993, paciente 57 da presente casuística) e ausência de alterações citogenéticas, deve-se pensar na possibilidade deste conjunto de sinais craniofaciais representarem uma síndrome distinta, de etiologia recessiva, pertencente ao grupo das displasias frontonais. Neste caso, o risco de recorrência para outros filhos afetados seria da ordem de 25%.

6.1.13. Grupo 13: Pacientes portadores de situações clínicas diversas

Paciente 58: RC (Figura 58a-b-c), sexo feminino, nascida em 1984, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3150 g ($25 < P < 50$), comprimento 44 cm ($P < 3$).

Dados gestacionais e familiares: terceira filha de casal normal e não consangüíneo, mãe IVG IIIP, um aborto sem causa aparente. O período gestacional transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 24 e 23 anos. Irmãos da paciente e demais familiares foram relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: refluxo vésico ureteral grau III e comunicação inter ventricular (CIV), sem repercussão hemodinâmica, diagnosticados aos 6 meses; queiloplastia e palatoplastia; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 5 anos e 7 meses: peso 15 kg ($P < 3$), altura 94 cm ($P < 3$), perímetro cefálico 52.5 cm ($P > 50$), distância intercantal interna 3.5 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.5 cm ($P > 97$), distância interpupilar 6.5 cm ($P > 97$), rimas oculares direita e esquerda 3.0 cm ($P > 50$), distância intermamilar 15 cm ($75 < P < 97$), mãos direita e

esquerda 10.2 cm ($P < 3$), dedos médios direito e esquerdo 3.8 cm ($P < 3$). Déficit pôndero-estatural, fâcies fetal e perfil plano; frontal proeminente e amplo; hipertelorismo ocular, rimas oculares aumentadas; base e dorso nasal alargados e achatados, septo hipoplásico, ponta nasal bifurcada; hipoplasia malar; boca de formato triangular, fissura bilateral de lábio e palato; orelhas baixas e com hélices dobrados; hérnia umbilical; encurtamento rizo/meso/acromélico dos membros superiores e inferiores, braquidactilia de dígitos e artelhos, clinodactilia ulnar do dígito 2, polegares alargados com entalhe mediano em unhas, prega inter-falangeana única em todos os dígitos, displasia ungueal; hipoplasia genital. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: densidade óssea aumentada, distância interorbitária discretamente aumentada, contornos irregulares das vértebras T6-9, escoliose, assimetria marcante e fusão das vértebras T9-T10; hipoplasia da última costela esquerda. Encurtamento e encurvamento do úmero, rádio e ulna; atipia da epífise proximal do úmero, diástese rádio-ulnar, irregularidade na metáfise distal e hipoplasia da epífise do rádio; segmento distal ulnar hipoplásico; carpo com 2 ossos - hamato e captato; metacarpeanos curtos e largos, marcadamente o 1º; dígito 1: falange proximal de formato semelhante ao metacarpeano homólogo; falange distal bifurcada e com epífise de forma semi-lunar; dígitos 2-5: falanges hipoplásicas; pelvis: hipoplasia do íliaco, irregularidade do teto da cavidade acetabular, cabeça femural verticalizada. Encurtamento do fêmur, tíbia e fibula; hipoplasia acentuada da fibula, epífise proximal da tíbia hipoplásica em seus bordos laterais, epífise distal da tíbia discretamente hipoplásica; encurtamento e alargamento do raio 1, septação transversa da falange distal dos artelhos 1, hipoplasia das falanges médias e distais dos artelhos 5 e agenesia das falanges distais 2-3-4 (Figura 58d-e-f).

Cariótipo: 46, XX.

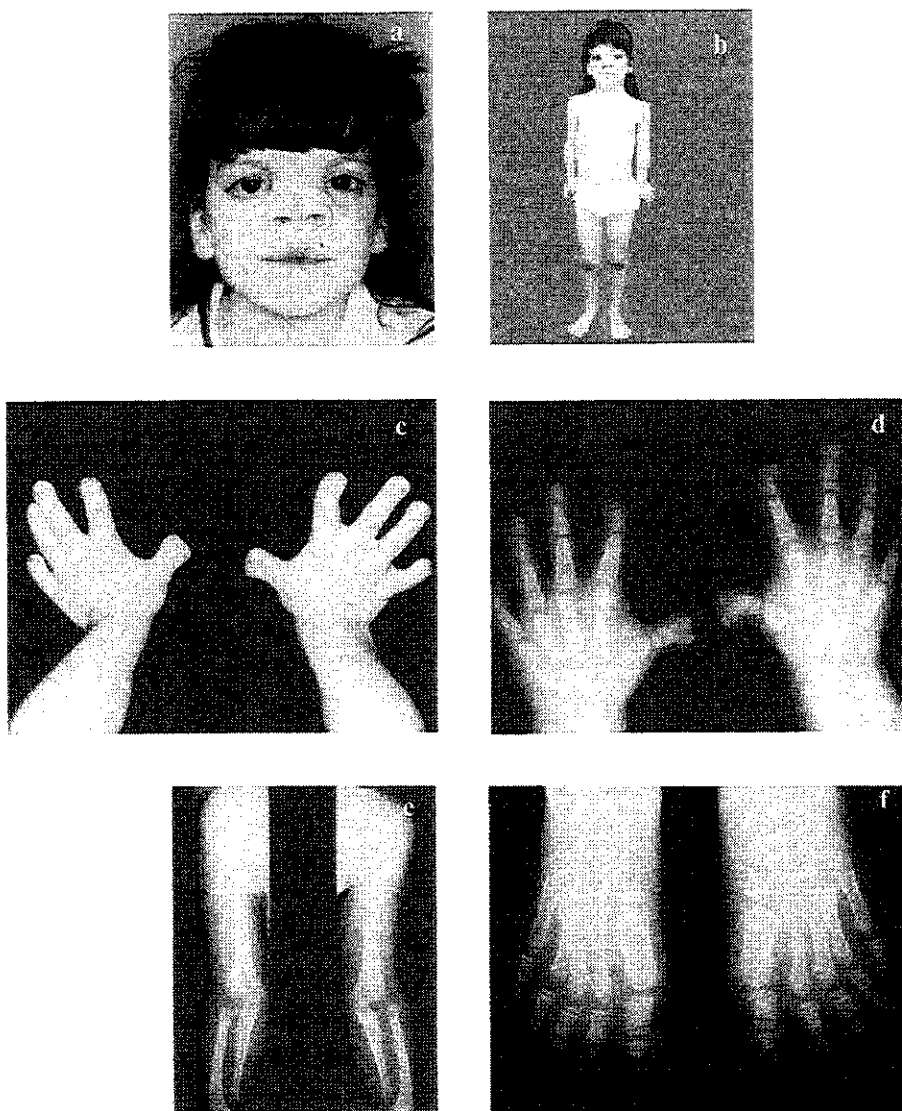


Figura 58: Aspectos clínicos (a-b-c) e radiológicos (d-e-f) da Paciente 58

A hipótese diagnóstica para a paciente 58 da presente casuística foi de síndrome de Robinow. Esta condição, também conhecida como síndrome da face fetal, é rara e foi descrita em 1969 (ROBINOW *et al.*, 1969). Tem como critério diagnóstico a presença de pelo menos 3 das seguintes anomalias: face fetal, encurtamento mesomélico de membros superiores, hipoplasia genital e baixa estatura (ROBINOW, 1990) e é classificada em tipos dominantes (MIM 180700) e recessivos (MIM 268310). Encurtamento mesomélico e

acromélico grave, múltiplas anomalias costo-vertebrais, luxação rádio-ulnar, hipoplasia grave da região proximal do rádio e distal da ulna são alterações esqueléticas freqüentemente presentes nas formas recessivas ((BUTLER & WADLINGTON, 1987, ROBINOW, 1990). Em relação aos achados fenotípicos da síndrome de Robinow, LÓPEZ *et al.* (1996), analisando 50 casos, encontrou, entre outros sinais: hipertelorismo e nariz pequeno em todos os casos; narinas antevertidas em 48 de 50; frontal proeminente em 47 de 49; boca triangular em 43 de 47; hipertrofia gengival em 26 de 46; braquimelia em todos; anomalias vertebrais em 27 de 48 e hipoplasia genital em 41 de 47. A paciente 58 da presente casuística apresentou, entre outros sinais, face fetal, encurtamento rizo-meso-acromélico grave, anomalias costo-vertebrais, hipoplasia genital e baixa estatura. Este conjunto de sinais não só preenchem os critérios para o diagnóstico de síndrome de Robinow como também caracterizam o tipo recessivo. As anomalias esqueléticas presentes eram múltiplas e graves, entre elas, a bifurcação de falange distal, achado menos freqüente e referido por outros autores (KANTAPUTRA *et al.*, 1999, SARAIVA *et al.*, 1999). Outro sinal incomum observado na paciente 58, é a fissura de lábio e palato, porém, revisão feita por BUTLER & WADLINGTON (1987) mostrou a presença deste sinal em 9% dos casos analisados. Já o padrão de anomalia nasal desta paciente, com bifurcação da ponta, não é usualmente observado em portadores da síndrome de Robinow (LÓPEZ *et al.*, 1996) e, por outro lado é característico em portadores de displasia frontonasal. Nariz bífido, em portador da síndrome de Robinow, foi referido em literatura apenas por VALLÉE *et al.* (1982) ao descrever um menino com a forma dominante desta condição. Caracteristicamente pacientes com a síndrome de Robinow apresentam fâcies típico, cuja descrição pode sugerir envolvimento do processo frontonasal. No entanto, na maioria dos casos, o fâcies não se enquadra em nenhuma das definições típicas da displasia frontonasal como sugerido por DeMYER (1967) e SEDANO *et al.* (1970). A síndrome de Robinow pode ser considerada como uma condição bem definida, heterogênea e com 2 modelos de herança detectados até o momento. É possível que quadros extremos, como a da paciente 58, possam representar uma variante fenotípica.

Paciente 59: ASA (Figura 59a), sexo masculino, nascido em 1987, em boas condições, de parto cesáreo, peso 4250 g ($90 < P < 97$), comprimento 51 cm ($P = 50$), perímetro cefálico 37 cm ($P > 98$).

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal não consanguíneo, mãe IG IP. A gestação do paciente transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 25 e 27 anos. A mãe do paciente apresentou ao exame físico: frontal amplo, implantação do cabelo em V na fronte, base nasal alta e pouco alargada.

Antecedentes pessoais e evolução: correção cirúrgica de ânus imperfurado e fistula reto-perineal, cirurgias urológicas, correção de hipertelorismo, queiloplastia, palatoplastia; convulsões; atraso leve nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 3 anos e 3 meses: peso 15 kg ($P = 50$), altura 96 cm ($P = 50$), perímetro cefálico 53 cm ($P = 98$), distância intercantal interna 4.2 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.2 cm ($P > 97$). Macrocefalia, frontal amplo e proeminente com depressão na linha mediana, implantação dos cabelos em V na linha média anterior; hipertelorismo ocular; nariz de base, dorso e ponta alargados; fissura bilateral de lábio e palato; orelhas de implantação baixa e rodadas posteriormente; hipospadia, criptorquidia à direita, escroto bífido, ânus imperfurado (corrigido). Aos 9 anos: atraso mental leve (dificuldade de aprendizagem - cursando 2ª série).

Exames complementares:

Urografia excretora: rim direito com vício de rotação.

Tomografia computadorizada crânio-encefálica: alargamento da glabella com afastamento das órbitas, 4º ventrículo com ampla abertura posterior para grande coleção de líquido (variante de Dandy-Walker), hipoplasia do vermis cerebelar, discreta assimetria dos hemisférios cerebelares (Figura 59b).

Cariótipo: 46, XY.

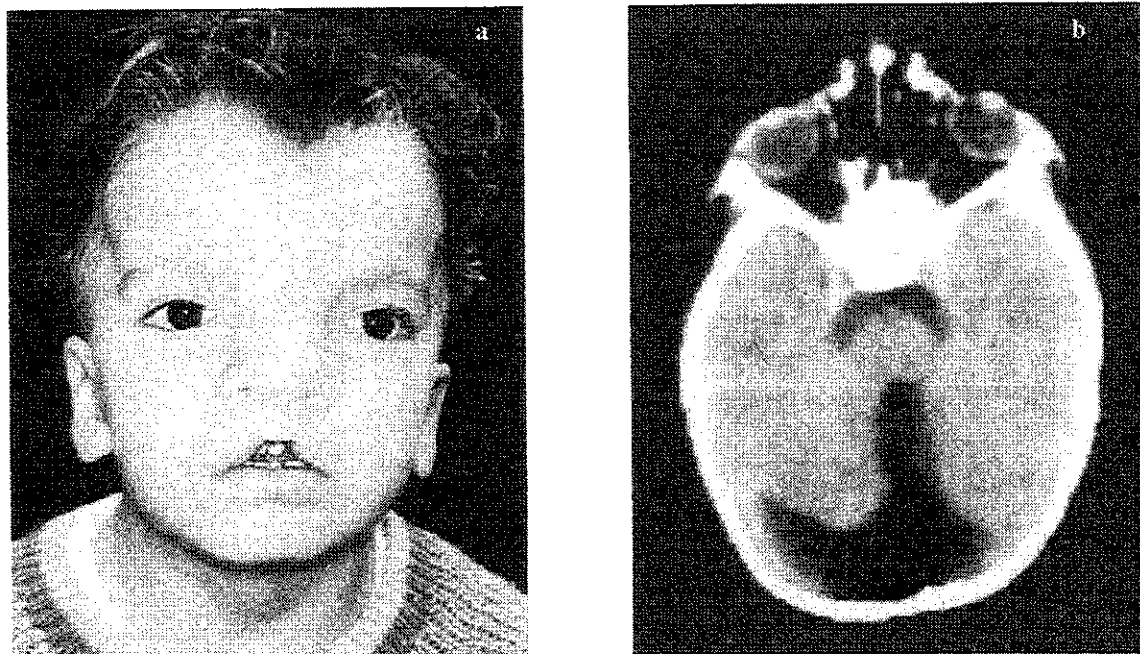


Figura 59: Aspectos clínicos (a) e TCCE (b) do Paciente 59

Síndrome Opitz G/BBB é uma condição dominante (autossômica ou X-L), freqüentemente mais grave em homens, caracterizada por múltiplos defeitos de linha média e com acentuada variabilidade clínica intra e inter-familiar. Inicialmente foi descrita como condições distintas, síndrome BBB e síndrome G (OPITZ *et al.*, 1969 a,b). Entretanto, relatos subsequentes, onde a síndrome G e a BBB ocorreram dentro de uma mesma família, sugeriram que ambas representavam uma entidade única (CORDERO & HOLMES, 1978, CAPPA *et al.*, 1987, VERLOES *et al.*, 1989). A possibilidade de tratar-se de expressão variável de uma mesma síndrome alélica foi comentada por OPITZ (1987). BERSHOF *et al.* (1992) revendo a literatura sobre estas duas condições comentaram que na síndrome G as anomalias observadas incluíam: hipertelorismo, telecanto, hipospádia, implantação anterior do cabelo em V, disfagia, problemas respiratórios, estridor, alteração da voz, nariz de base larga e deprimida, narinas antevertidas, orelhas baixas e rodadas, epicanto, hipotonia e atraso

motor e de linguagem. Alterações laringo-traqueo-esofágicas, cardiopatias, fissura de lábio e palato, ânus imperfurado, entre outras anomalias menores, ocorriam em 30 a 50% dos casos analisados. Atraso mental, freqüentemente grave, foi relatado em mais de 60% dos casos. Em relação à síndrome BBB, os autores comentaram que os sinais clínicos referidos foram: hipertelorismo, telecanto, assimetria de crânio, nariz de dorso largo e alto, hipospadia e atraso mental. Achados menos frequentes foram: orelhas posteriorizadas, fissura de lábio e palato, cardiopatia, criptorquidia e ânus imperfurado. Ausência de anomalias laringo-traqueo-esofágicas e o padrão nasal diferenciavam, de acordo com os achados acima, a síndrome BBB da G. Outros defeitos de linha média envolvendo o sistema nervoso central têm sido descrito nos portadores da síndrome Opitz G/BBB (GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA, 1992, MACDONALD *et al.*, 1993). Estudos moleculares recentes têm mostrado que esta síndrome é geneticamente heterogênea com *locus* gênico no cromossomo Xp22 e outro *locus* no cromossomo 22q11.2 (ROBIN *et al.*, 1995, McDONALD-McGINN *et al.*, 1995, VERLOES *et al.*, 1995). ROBIN *et al.* (1996), comparando o fenótipo dos portadores da síndrome Opitz G/BBB, associado aos diferentes *loci*, com os achados clínicos referidos em literatura, encontraram que narinas antevertidas e fissuras posteriores de faringe foram observados somente nas famílias ligadas ao cromossomo Xp22. As demais manifestações da síndrome como hipertelorismo, dificuldades de deglutição, hipospadia e atraso no desenvolvimento foram vistas em ambos os grupos. Presença de frontal amplo e aparência facial grosseira seria sugestivo de herança ligada ao cromossomo 22. Os autores concluem que apesar das diferenças na proporção das anomalias, a comparação do fenótipo nos 2 grupos não permite a diferenciação clara entre as formas ligada ao cromossomo X e ao cromossomo 22. O paciente 59 da presente casuística, filho único de mãe portadora de frontal amplo, implantação anterior dos cabelos em V e nariz de base levemente alargada, apresenta defeitos de linha média como anomalia estrutural do sistema nervoso central, hipertelorismo, nariz alargado, fissura de lábio e palato, hipospadia e ânus imperfurado compatível com o diagnóstico de síndrome Opitz G/BBB. Não há antecedente de dificuldade de deglutição e, aos 9 anos, o aspecto facial era grosseiro e o atraso mental, leve. Considerando o exposto por ROBIN *et al.* (1996), é possível que o paciente em questão seja portador da forma ligada ao 22q da síndrome Opitz G/BBB. Como diagnóstico diferencial considerou-se, principalmente, a síndrome FG (MIM 305450), condição recessiva ligada ao

X, que cursa com atraso mental, macrocefalia, agenesia parcial ou total de corpo caloso, fronte alta, implantação anômala do cabelo, hipertelorismo ocular, anomalia anal, entre outros sinais. Neste quadro a hipotonia congênita e as características comportamentais são achados importantes (GRAHAM et al., 1999). Embora o paciente 59 da presente casuística apresente sobreposição de sinais com a síndrome FG, o quadro clínico, como um todo, é mais compatível com o diagnóstico de síndrome G/BBB.

Paciente 60: OSG (Figura 60a), sexo masculino, nascido em 1984, em boas condições, de parto cesáreo e a termo, peso 3300 g ($25 < P < 50$), comprimento 50 cm ($P = 25$).

Dados gestacionais e familiares: quarto filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IVG IVP A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 31 e 37 anos. Irmãos foram relatados como normais e um primo, em primeiro grau, como portador de hipertelorismo ocular.

Antecedentes pessoais e evolução: anoplastia, queiloplastia e palatoplastia; vários episódios de bronquite, 1 de pneumonia e 1 de infecção do trato urinário durante os primeiros anos; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 6 anos e 5 meses: peso 19 kg ($25 < P < 50$), altura 108 cm ($P = 10$), perímetro cefálico 54 cm ($P = 98$), distância intercantal interna 4.2 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9.4 cm ($P > 97$). Macrocefalia, frontal amplo e proeminente; hipertelorismo ocular, telecanto; nariz de base alta e alargada e ponta larga com sulco mediano; fissura bilateral de lábio e palato; orelhas baixas e rodadas posteriormente; hérnia inguinal bilateral; hipoplasia genital e ânus imperfurado corrigido. Atraso mental (incoordenação motora; linguagem defasada para a idade).

Exames complementares:

Avaliação radiológica: distância interorbitária aumentada e asa esfenoidal verticalizada. Ressonância magnética crânio-encefálica: ventrículos laterais de dimensões diminuídas, fossa posterior alargada e imagens sugestivas de heterotopia periventricular (Figura 60b-c).

Cariótipo: 46, XY.

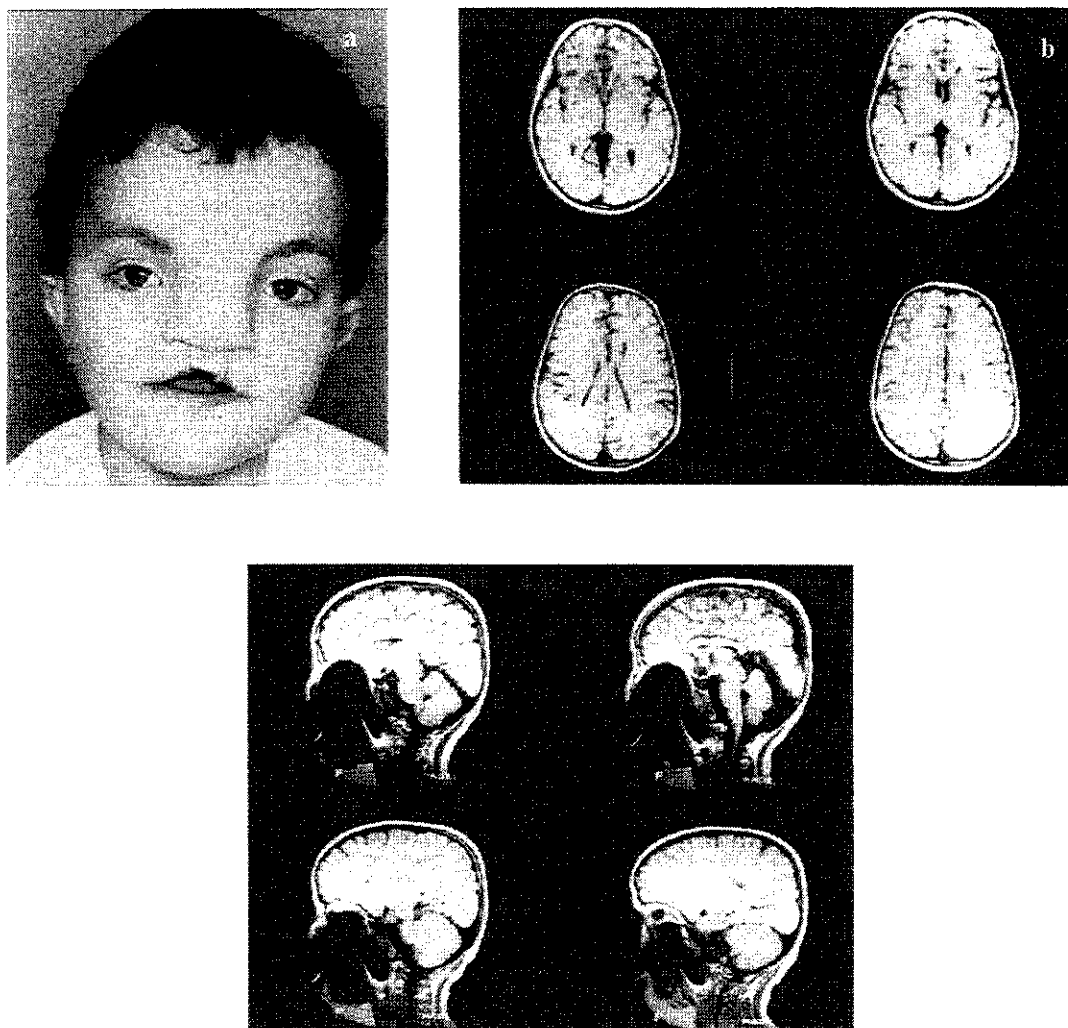


Figura 60: Aspectos clínicos (a) e RNMCE (b-c) do Paciente 60

O paciente 60 da presente casuística, sem diagnóstico estabelecido, apresenta sinais faciais como frontal amplo, hipertelorismo ocular, nariz de base larga e ponta sulcada, característicos da displasia frontonasal. Associado à este quadro observou-se macrocefalia, fissura bilateral de lábio e palato, hipoplasia genital, ânus imperfurado e atraso mental importante. Avaliação do sistema nervoso central, por ressonância nuclear magnética, mostrou ventrículos laterais de dimensões diminuídas, fossa posterior alargada, hipoplasia cerebelar e imagens sugestivas de heterotopia nodular periventricular. É o único afetado em uma prole de 4 e a presença de hipertelorismo em um primo em 1º grau possivelmente não está relacionado ao quadro do paciente. Os achados clínicos deste paciente, como um todo, não se enquadram em síndromes conhecidas que cursam com displasia frontonasal. A aparência facial e vários sinais clínicos são similares aos apresentados pelos pacientes 36 a 45, da presente casuística, que apresentam displasia frontonasal associada à anomalia estrutural de corpo caloso e atraso mental importante. Fissura de lábio e palato e hipoplasia genital foram achados frequentes neste grupo. A diferença entre os pacientes deste grupo e o paciente 60 está no padrão de anomalias cerebrais e na presença de ânus imperfurado neste último. Síndrome FG (MIM 305450), considerada como possibilidade diagnóstica pela sobreposição de alguns sinais, foi descartada não somente pelo diferente aspecto facial mas, também, pela hipotonia congênita, anomalia de corpo caloso e características comportamentais presentes nesta condição e ausentes no paciente 60. A síndrome Opitz G/BBB (MIM 145410, 300000) é outra condição genética que apresenta sobreposição de sinais clínicos com o quadro do paciente 60. A presença de hipoplasia genital, sinal incomum nesta síndrome, e ausência de hipospadia, achado frequente desta condição, não invalidam esta hipótese diagnóstica. Em 1998, GUERRINI & DOBYNS, descreveram 2 meninos que apresentavam heterotopia nodular periventricular, atraso mental e displasia frontonasal. Um deles apresentava fissura de palato e hipoplasia genital. Os autores comentam que a similaridade entre seus pacientes é suficiente para delinear uma nova condição e comentam que a herança pode ser ligada ao X. Os sinais clínicos do paciente 60 estão estreitamente relacionados aos descritos nos pacientes de GUERRINI & DOBYNS (1998). Os achados cerebrais incluindo imagens sugestivas de heterotopia nodular periventricular reforçam esta possibilidade.

Paciente 61: VAS (Figura 61), sexo feminino, nascida em 1985, em boas condições, de parto normal e a termo, peso 2700 g (P=10).

Dados gestacionais e familiares: primeira filha de casal normal e não consanguíneo, mãe IIIG IIIP. A gestação da paciente transcorreu sem anormalidades e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 20 e 27 anos. Familiares relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: comunicação interventricular (CIV) sem repercussão hemodinâmica; queiloplastia, palatoplastia; aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas

Exame físico aos 5 anos: peso 18,8 kg ($50 < P < 75$), altura 100 cm (P=10), perímetro cefálico 49 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 4.8 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 11.5 cm ($P > 97$). Frontal proeminente; hipertelorismo ocular, fendas palpebrais amplas e oblíquas para baixo; base e dorso nasal alargados; hipoplasia malar; fissura unilateral de lábio e palato; micrognatia discreta; orelhas pequenas, de implantação baixa e rodadas posteriormente; fosseta no pavilhão auricular direito; hipextensibilidade de dígitos. Aos 14 anos: peso, altura e perímetro cefálico dentro da normalidade, puberdade normal, inteligência normal.

Exames complementares:

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: glabella alargada e afastamento das órbitas, encéfalo normal.

Cariótipo: 46, XX.



Figura 61: Aspectos clínicos da Paciente 61

A paciente 61 da presente casuística, sem diagnóstico estabelecido, apresenta sinais clínicos como frontal proeminente, hipertelorismo, base nasal alargada e ponta alargada e plana que a incluem no espectro das displasia frontonasal. Outros achados incluem fissura lateral de lábio e palato, orelhas pequenas e de implantação baixa, micrognatia e cardiopatia congênita. Considerando o aspecto facial e anomalias associadas, uma das possibilidades diagnósticas é a síndrome Opitz G/BBB (MIM 145410, 300000), embora nesta condição, mulheres afetadas apresentem um quadro mais leve. Todos os sinais apresentados pela paciente 61, inclusive a cardiopatia, são comuns na síndrome Opitz G/BBB. De acordo com os estudos de ROBIN *et al.* (1996) sobre o fenótipo desta síndrome associado aos *loci* (Xp22 e 22q11.2), o padrão facial da paciente sugere herança ligada ao cromossomo 22. Outra possibilidade diagnóstica que deve ser considerada é a de displasia frontonasal associada à cardiopatia congênita (DE MOOR *et al.*, 1987, MEINECKE & BLUNCK, 1989, MEGUID, 1993, STRATTON & PAYNE, 1997). Os 3 pacientes de DE MOOR *et al.* (1987) apresentavam tetralogia de Fallot e o de MEINECKE & BLUNCK (1989), estenose da válvula aórtica. Estes autores comentaram que a similaridade entre os pacientes sugeria a possibilidade desta associação representar um quadro distinto, de

expressividade variável e etiologia desconhecida, dentro do espectro da displasia frontonasal. Já o paciente de MEGUID (1993), apresenta um padrão facial e anomalias cerebrais caracterizado por hipertelorismo, 2 protuberâncias frontais paramedianas, fissura alar bilateral e lipoma de corpo caloso, que o distingue dos anteriores. O paciente de STRATTON & PAYNE, portador de ponta nasal bífida e tetralogia de Fallot associado a uma deleção submicroscópica do cromossomo 22q11 provavelmente não apresenta displasia frontonasal e sim, a síndrome de deleção de 22q11.2. Esta condição é bastante variável e, entre os sinais clínicos, pode ocorrer um sulco nasal que pode ser erroneamente visto como nariz bífido (GRIPP *et al.*, 1997). A paciente 61 da presente casuística, além de diferente aspecto facial e comunicação interventricular, apresenta fissura de lábio e palato, micrognatia e anomalias auriculares que a distingue dos pacientes de DE MOOR *et al.* (1987) e de MEINECKE & BLUNCK (1989). Considerando o aspecto facial e sinais clínicos, a hipótese mais provável para a paciente 61 é, em se tratando do sexo feminino, uma forma grave da síndrome G/BBB autossômica dominante.

Paciente 62: RJSJ (Figura 62a), sexo masculino, nascido em 1985, em boas condições, de parto cesáreo e a termo.

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe IG IP. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 28 e 29 anos. Familiares relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: aquisições neuro-psico-motoras foram adequadas.

Exame físico aos 13 anos e 10 meses: peso 26 kg ($P < 3$), altura 143 cm ($P < 3$), perímetro cefálico 53 cm ($P < 50$), distância intercantal interna 4.0 cm ($P > 97$), distância intercantal externa 8.2 cm ($P > 97$). Déficit pôndero-estatural, implantação do cabelo rebaixada na linha anterior; hipertelorismo ocular, sobrancelha esquerda com implantação anômala no terço interno, epicanto; nariz largo, base alta, pregueamento cutâneo atípico em

dorso e asas nasais, ponta ausente; hipoplasia malar; lábios finos; orelhas proeminentes com simplificação dos anti-hélices; rebaixamento do mamilo esquerdo; assimetria da cintura escapular em detrimento à esquerda, hipotrofia e encurtamento rizo e mesomélico do membro superior esquerdo, desvio ulnar da mão esquerda com agenesia de dígitos 1 e 2, dígitos longos e hiperextensíveis à direita; assimetria de membros inferiores com hipotrofia à direita, pés valgos, artelhos longos; criptorquidia e hipoplasia genital. Inteligência normal.

Exames complementares:

Avaliação radiológica: membro superior esquerdo: úmero hipoplásico, sinostose rádio-ulnar, acentuada hipoplasia de rádio e ulna; presença de 3 ossos metacarpeanos não identificáveis e assim articulados: o mais interno com complemento bifalângico sugerindo tratar-se do polegar; o central com complemento de falange proximal normal, falange medial de formato triangular e falange distal duplicada; o lateral com complemento de falanges medial e distal hipoplásicas (Figura 62b-c).

Tomografia computadorizada de órbitas e crânio-encefálica: globos oculares e nervo óptico normais, estruturas encefálicas normais.

Cariótipo: 46, XY.

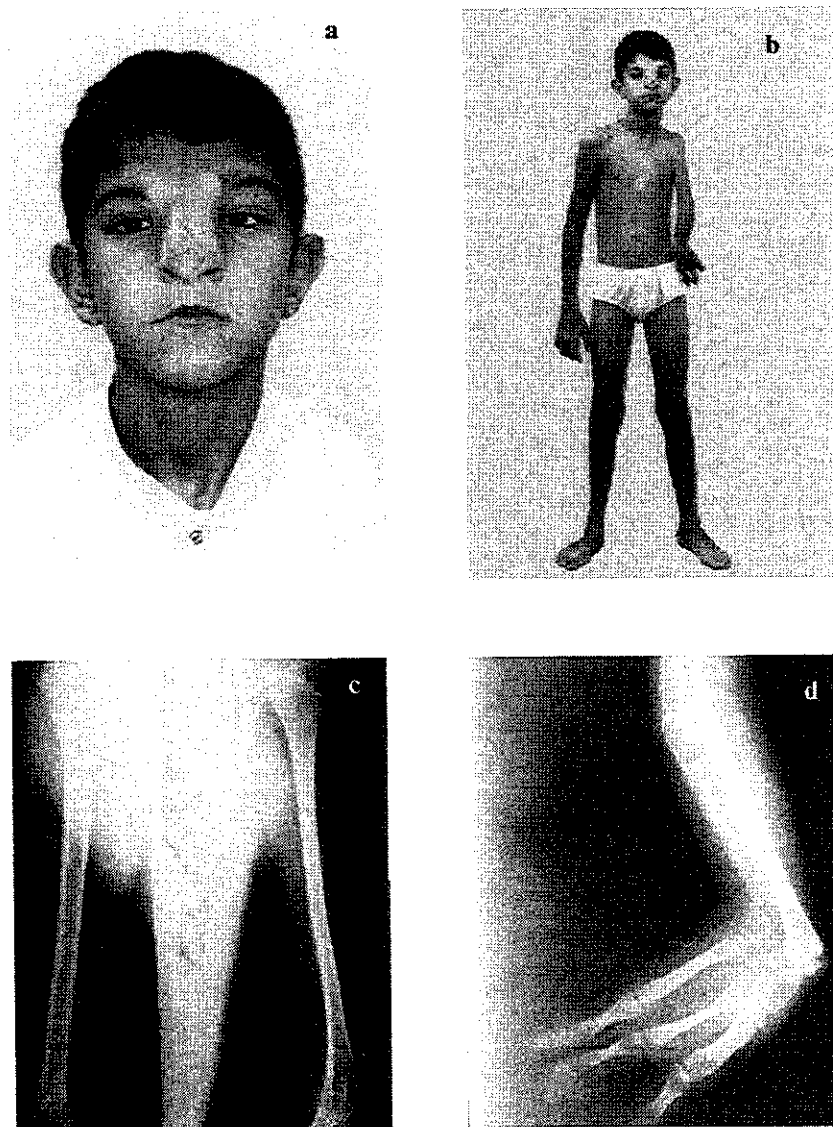


Figura 62: Aspectos clínicos (a-b) e radiológicos (c-d) do Paciente 62

Paciente 63: MKSBC (Figura 63a-b), sexo masculino, nascido em 1983, em boas condições, de parto normal e a termo.

Dados gestacionais e familiares: primeiro filho de casal normal e não consanguíneo, mãe III G III P. A gestação transcorreu normalmente e as idades materna e paterna na época da concepção eram, respectivamente, 16 e 26 anos. Familiares relatados como normais.

Antecedentes pessoais e evolução: hidrocefalia diagnosticada nos 1^{os} meses; atraso nas aquisições neuro-psico-motoras.

Exame físico aos 15 anos: peso 36 kg ($P < 3$), altura 143 cm ($P < 3$), perímetro cefálico 59 cm ($P > 98$). Déficit pôndero-estatural, macrobraquicefalia, frontal amplo, implantação anterior do cabelo alta e em V na linha média; hipertelorismo ocular, sobranceiras ralas e de implantação anômala no terço médio, fendas palpebrais estreitas e cílios escassos nas pálpebras inferiores, estenose do ducto lacrimal direito; nariz de base larga e alta, dorso largo, ponta ausente, narinas antevertidas; hipoplasia malar; fissura bilateral de lábio e palato; orelhas com discreta rotação posterior; mamilos hipoplásicos e rebaixado à direita; membro superior esquerdo hipoplásico com acentuada redução do antebraço e presença de mão rudimentar e sem movimento próprio; encurtamento global dos membros inferiores e assimetria em detrimento à direita. Atraso mental leve (não foi alfabetizado).

Exames complementares:

Ultra-sonografia renal: normal

Avaliação radiológica: verticalização das asas esfenoidais, fossas anterior e média estreitas; úmero esquerdo hipoplásico e articulado a um pequeno fragmento ósseo bifurcado distalmente, ausência de estruturas ósseas distais (Figura 63c-d).

Ressonância nuclear magnética crânio-encefálica: acentuada dilatação ventricular, angulação para frente do tronco cerebral que se inicia ao nível da amígdala cerebelar com discreto deslocamento inferior desta, hipoplasia de corpo caloso (mais acentuada na região do corpo e do esplênio) (Figura 63e-f-g).

Cariótipo: 46, XY.

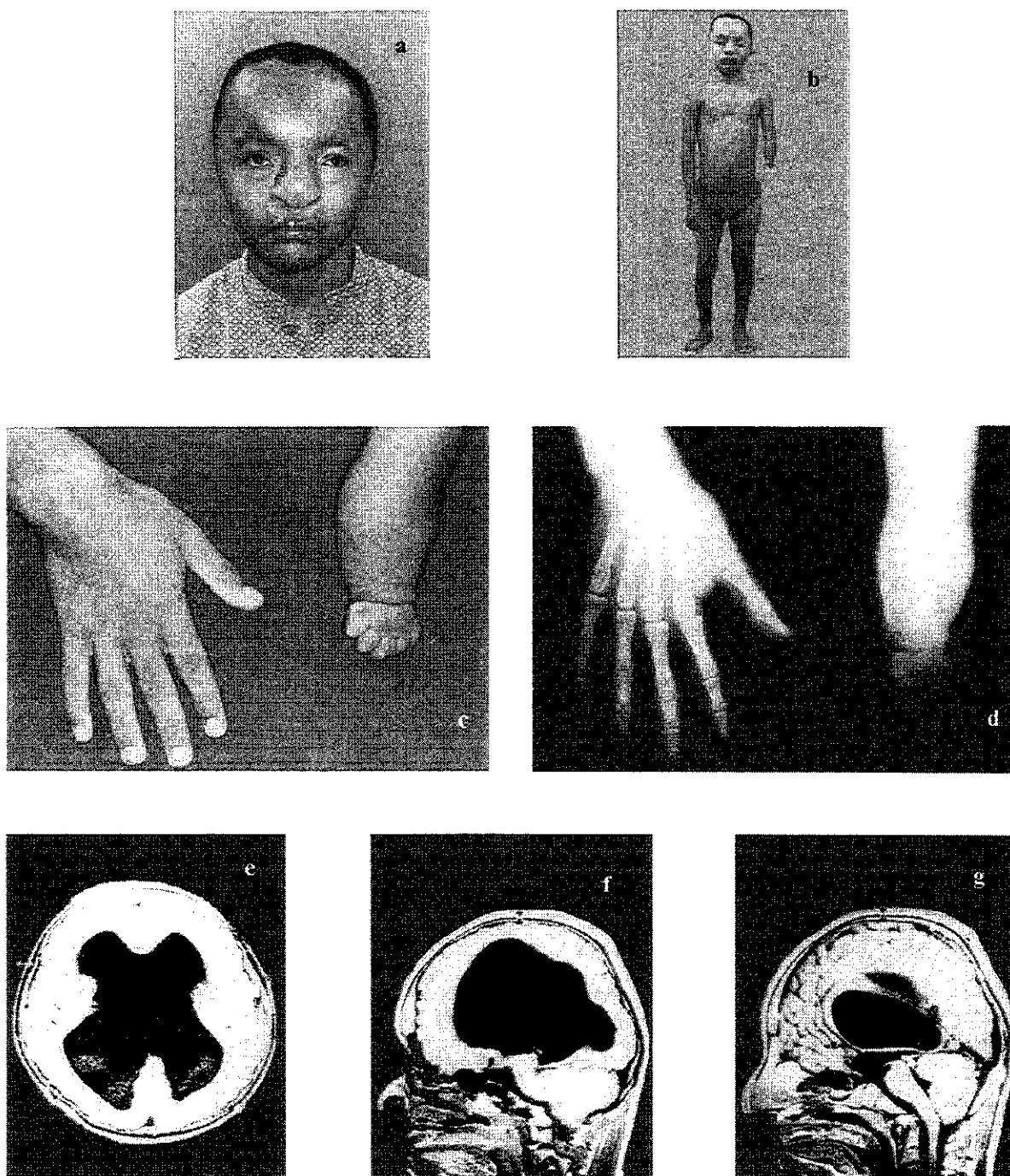


Figura 63 : Aspectos clínicos (a-b-c), radiológicos (d) e RNMCE (e-f-g) do Paciente 63

Os pacientes 62 e 63 da presente casuística, sem diagnóstico estabelecido, apresentam sinais faciais como implantação anômala de cabelos na fronte, hipertelorismo ocular e anomalias de nariz comumente observados na displasia frontonasal. Associado à este quadro, apresentam hemimelia de membro superior esquerdo (para axial no primeiro caso e terminal no segundo) e anomalias variáveis de membros inferiores (principalmente hipotrofia). Avaliação do sistema nervoso central do paciente 62 não mostrou alterações e sua inteligência era normal. Já o paciente 63 apresentava anomalias de tronco cerebral e de corpo caloso e, seu nível intelectual apresentava-se rebaixado. A associação displasia frontonasal e hemimelia foi, em 2 ocasiões, referida em literatura e, ambos os casos eram letais, pertencentes ao sexo feminino e portadores de múltiplas anomalias de órgãos internos (CARPENTER & HUNTER, 1982, MEINECKE & PEPER, 1992). A paciente de CARPENTER & HUNTER (1982), com quadro mais grave, apresentava displasia frontonasal, alterações de sistema nervoso central, tetramicromelia, polisindactilia pré e pós axial de mãos e pés e múltiplas fraturas. A paciente de MEINECKE & PEPER (1992) apresentava atraso de crescimento intra-uterino, displasia frontonasal leve, hemimelia de membros superiores e agenesia de polegares. Aparentemente não apresentava alterações de sistema nervoso central e os membros inferiores eram normais. Avaliação radiológica dos membros superiores mostrou alterações assimétricas com maior comprometimento à esquerda. Embora a expressividade seja variável, é possível que o padrão de anomalias destas pacientes represente uma condição única, de etiologia desconhecida e prognóstico ruim, ou então, que se trata de condições distintas que no estágio atual de delineamento sindrômico não é possível definir. Os pacientes 62 e 63 da presente casuística apresentam, em comum, com os pacientes acima, displasia frontonasal e hemimelia de membro superior, porém, anomalias de órgãos internos estavam ausentes, o que os distingue dos pacientes de CARPENTER & HUNTER (1982) e de MEINECKE & PEPER (1992). Por outro lado, apresentam comprometimento entre diferentes campos de desenvolvimento de tal forma similar que sugere fortemente a possibilidade de apresentarem uma mesma condição, de padrão de recorrência e etiologia desconhecida.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

No presente estudo foi avaliado uma amostra de 63 pacientes com anomalias relacionadas à linha média craniofacial onde algumas resultam, caracteristicamente, do comprometimento primário do processo frontonasal e outras, com envolvimento da parte anterior da base do crânio. SULIK et al. (1988) propôs que anomalias do processo frontonasal pode resultar da diminuição do mesênquima da proeminência frontonasal resultante do desequilíbrio regional de fluidos, da falta de proliferação celular ou do aumento da apoptose do mesênquima frontonasal e distensão anômala do tubo neural. É possível que este último mecanismo altere, ou atue, em diferentes morfógenos que, em última análise, determinariam erros de migração ou diferenciação celular, envolvendo, principalmente, a linha média do tubo neural, o que justificaria as anomalias estruturais usualmente presentes neste tipo de malformação craniofacial. Para SEDANO & GORLIN (1988), o espectro fenotípico da displasia frontonasal é resultante de uma interrupção no desenvolvimento normal do processo frontonasal como uma forma de defeito de campo e, o aspecto facial é mais grave quanto mais precoce ocorrer a alteração. Do ponto de vista embriológico, o desenvolvimento inadequado do placódio nasal impedindo a formação da cápsula nasal ou um defeito intrínseco da cápsula nasal, pode levar ao fenótipo facial de displasia frontonasal. Anomalias de linha média craniofacial podem ainda resultar de anomalias do processo sutural dos ossos da abóbada craniana com os ossos da base do crânio (fronto-etmoidal) ou resultar da alteração na harmonia do fechamento das suturas da base do crânio, principalmente da sutura esfeno-etmoidal. Nestas circunstâncias é comum a ocorrência de celes frontonais, fronto-etmoidais, etmoidais e esfeno-etmoidais. A presença de celes nestas linhas de sutura, usualmente determinam hipertelorismo de graus variáveis e fenótipo facial de displasia frontonasal. O envolvimento do processo frontonasal, nestas situações, seria secundário. Diferenciação prematura e rápida dos ossos do neurocrânio levando à fusão precoce das suturas afetando, secundariamente, o desenvolvimento do cérebro, pode resultar, de acordo com SEDANO & GORLIN (1988), numa face semelhante a da displasia frontonasal clássica. Estes autores comentam, ainda, que a ação de um agente, em período embrionário precoce, implica no desenvolvimento anormal do 1º arco branquial com conseqüente prejuízo no desenvolvimento do processo frontonasal. Estes exemplos mostram que o processo que induz a formação da face observada na displasia frontonasal clássica e nas condições que cursam com fenótipo facial de displasia frontonasal, pode ser

diferente. Assim sendo, do presente estudo em 63 pacientes com envolvimento do maciço craniofacial e cujos diagnósticos são superpostos à displasia frontonasal podemos concluir que:

- Pacientes dos grupos 1, 2, 3, 4 e 6 apresentam síndromes que cursam com alteração secundária do processo frontonasal e, a patogênese mais provável seria decorrente de anomalias suturais dos ossos do crânio, principalmente dos ossos da base. Destes, os do grupo 4 apresentam uma síndrome de padrão de recorrência com displasia frontonasal associada a anomalias oculares, orais, de sistema nervoso central e atraso mental;
- Pacientes do grupo 5 apresentam, como achado comum, falhas ósseas múltiplas na região dos ossos da abóbada craniana e, possivelmente, envolvimento secundário do processo frontonasal;
- Pacientes dos grupos 7 e 8 apresentam envolvimento do 1º arco branquial e alterações faciais decorrentes da sincronização entre estas estruturas e o processo frontonasal. Grupo 7: paciente 20 apresenta síndrome oculoauriculofrontonasal; pacientes 21 e 22 apresentam comprometimento característico de disrupção; pacientes 23 e 24 apresentam uma síndrome de padrão de recorrência com hipertelorismo, fissura alar bilateral, anomalias de 1º arco branquial, lipoma de corpo caloso e atraso mental. Os pacientes do grupo 8 apresentam uma síndrome de padrão de recorrência com anoftalmia, a/hipoplasia heminasal, fissura de lábio e palato atípica, anomalias de sistema nervoso central, atraso de crescimento e de desenvolvimento;
- Pacientes dos grupos 9 e 10 apresentam envolvimento primário do processo frontonasal. Destes, os do grupo 9, em sua maioria do sexo masculino, apresentam uma síndrome de padrão de recorrência com fácies A (segundo classificação de SEDANO *et al.*, 1970), fissura lateral de lábio e palato, anomalia do sistema nervoso central e atraso mental. Os pacientes do grupo 10, embora apresentem o mesmo fácies (tipo D de SEDANO *et al.*, 1970), duas condições distintas foram observadas: displasia frontonasal clássica e displasia frontonasal acromélica;

- Pacientes dos grupos 11 e 12 apresentam envolvimento do etmóide, ou da sutura fronto-etmoidal, resultando em celes da base de crânio ou da pirâmide nasal e comprometimento secundário do processo frontonasal;
- O grupo 13 é heterogêneo e constituído por síndromes clássicas como síndrome Opitz G/BBB e síndrome de Robinow, que usualmente não têm envolvimento do processo frontonasal e, por pacientes sem diagnóstico estabelecido, podendo, em alguns casos (pacientes 62 e 63) representar síndromes de padrão de recorrência.

8. *ACONSELHAMENTO GENÉTICO*

O diagnóstico das diferentes condições clínicas que cursam com displasia frontonasal é essencial para se determinar o curso do aconselhamento genético; no entanto, nem sempre a etiologia ou o modelo de herança é conhecido. Assim, o aconselhamento genético adequado estará na dependência da fase em que se encontra o processo de delineamento de determinada condição. Desta forma, considerou-se as seguintes situações:

- Casos de displasia frontonasal clássica (defeito de campo de desenvolvimento): risco desprezível de recorrência;
- Casos de displasia frontonasal e fissura alar (Grupo 12): o aconselhamento genético deve ser cauteloso uma vez que ainda não está definido se representa uma síndrome distinta, de etiologia recessiva, dentro do grupo das displasias frontonasais;
- Quadros disruptivos (pacientes 22 e 23 do Grupo 7): risco de recorrência desprezível;
- Síndromes de etiologia conhecida: o aconselhamento genético deve ser realizado de acordo com o risco existente para cada modelo de herança;
- Síndromes de etiologia desconhecida de padrão de recorrência: risco de recorrência baixo, da ordem de 3%. É o caso dos pacientes dos Grupos 4 e 11, dos pacientes 23 e 24 do Grupo 7 e dos pacientes 62 e 63 do Grupo 13;
- Síndrome de padrão de recorrência apresentada pelos pacientes do Grupo 8: o aconselhamento genético para estes casos deve ser abordado com cautela até que o modelo de herança ou a etiologia estejam plenamente estabelecidos, pois a existência de consangüinidade em um dos casais, embora podendo ser fortuita, sugere, por outro lado, modelo de herança autossômico recessivo;
- Síndrome de padrão de recorrência apresentada pelos pacientes do Grupo 10: desvio da razão sexual para o sexo masculino sugere herança ligada ao X recessivo, porém o aconselhamento genético deve ser cauteloso até que o modelo de herança ou a etiologia estejam bem estabelecidos.

1. The first part of the document is a title page. It contains the title of the report, the author's name, and the date of the report. The title is "The Impact of Climate Change on the Environment". The author is "John Doe". The date is "10/10/2023".

The objective of this study was establish the different conditions in 63 patients with anomalies related to craniofacial midline including the evaluating of the frontonasal process involvement in these conditions and delineating the probable new syndromes. Minimal diagnostic criteria for inclusion in the study were the presence of hypertelorism associated with, at least, one facial midline defects, involving the nose and/or the lips. The results have shown that 3 patients had classical frontonasal dysplasia and 60 had syndromes that overlap frontonasal dysplasia. Primary frontonasal process involvement was present in 20 cases (3 of them with classical frontonasal dysplasia; 4 with acromelic frontonasal dysplasia; 10 with frontonasal dysplasia with corpus callosum agenesis and mental retardation; 2 with frontonasal dysplasia and hemimelia, and 1 case without diagnose). In 43 cases the frontonasal process was secondarily affected probably due to: early fusion of cranial sutures (15 cases); etmoidal or fronto-etmoidal sutures involvement resulting in basal or frontonasal encephaloceles (12 cases); multiple cranial vault bones defects (4 cases); and first branchial arch involvement (8 cases). In 3 cases, the diagnose was syndromic conditions that, usually, have no frontonasal involvement (Robinow syndrome and G/BBB syndrome). Findings from our study included 10 known syndromes with facies similar to the classical frontonasal dysplasia (acrofrontofacionasal disostosis; severe acrofrontofacionasal dysostosis; hypertelorism Teebi syndrome; craniofrontonasal dysplasia; frontofacionasal dysplasia; oculoauriculofrontonasal syndrome; acromelic frontonasal dysplasia; midline facial cleft, ocular anomalies, basal encephalocele, and corpus callosum agenesis syndrome; Robinow syndrome; and G/BBB syndrome) and 4 new recurrent pattern syndromes.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-GAZALI, L.I. et al. Severe facial clefting, limbic dermoid, hypoplasia of the corpus callosum, and multiple skin appendages: severe frontofacionasal "dysplasia" or newly recognised syndrome? Am. J. Med. Genet., v. 63, n. 2, p. 346-347, May. 1996.
- ALONSO L.G. et al. Naguib-Richieri-Costa syndrome: Case report. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA CLÍNICA, 11, 1999, Salvador. História Natural das Doenças Genéticas. Prevenção e Predição. Salvador, 1999. p. 36.
- ANYANE-YEBOA, K. et al. Dominant inheritance of bifid nose. Am. J. Med. Genet., v. 17, n. 3, p. 561-563, Mar. 1984.
- AURIAS, A. et al. Systematic analysis of 95 reciprocal translocations of autosomes. Hum. Genet., v. 45, n.3, p. 259-282, Dec. 1978.
- BAKKEN, A.F., AABYHOLM, G. Frontonasal dysplasia. Possible hereditary connection with other congenital defects. Clin. Genet., v. 10, p. 214-217, 1976.
- BAMSHAD M. et al. A gene for ulnar-mammary syndrome maps to 12q23-q24.1. Hum. Mol. Genet., v. 4, n. 10, p. 1973-1977, Oct. 1995.
- BERSHOF, J.F., GUYURON, B., OLSEN, M.M. G syndrome: a review of the literature and a case report. J. Craniomaxillofac. Surg., v. 20, n. 1, p. 24-27, Jan. 1992.
- BOO-CHAI, K. The bifid nose. Plast. Reconstr. Surg., v. 36, p. 626-628, Dec. 1965.
- BUTLER, M.G., WADLINGTON, W.B. Robinow syndrome: report of two patients and review of literature. Clin. Genet., v. 32, n. 2, p. 77-85, Feb. 1987.
- CALLI, L.J. Ocular hypertelorism and nasal agenesis (Midface Syndrome) with limb anomalies. Birth Defects Orig. Artic. Ser., v. 7, n. 7, p. 268, June. 1971.
- CAPPA, M. et al. The Opitz syndrome: A new designation for the clinically indistinguishable BBB and G syndromes. Am. J. Med. Genet., v. 28, n. 2, p. 303-309, Oct. 1987.

- CAPRIOLI, J., LESSER, R.L. Basal encephalocele and morning glory syndrome. Br. J. Ophthalmol., v. 67, n. 6, p. 349-351, Jun. 1983.
- CARMI, R., BOUGHMAN, J.A. Pentalogy of Cantrell and associated midline defects: a possible ventral midline developmental field. Am. J. Med. Genet., v. 42, n. 1, p. 90-95, Jan.1992.
- CARPENTER, B.F., HUNTER, A.G.W. Micromelia, polysyndactyly, multiple malformations, and fragile bones in a stillborn child. J. Med. Genet., v. 19, n. 4, p. 311, Aug. 1982.
- CASEY, H.D. et al. Frontonasal malformation and the oculoauriculovertebral spectrum: the oculoauriculofrontonasal syndrome. Cleft Palate Craniofac J., v. 33, n. 5, p. 519-523, Nov. 1996.
- CASTILLO, S. et al. Síndrome de fisura media del rostro. Rev. Chil. Pediatr., v. 54, n. 6, p. 417-421, Nov.-Dec., 1983.
- CHEN, H. et al. Frontonasal dysplasia and partial trisomy 2q syndrome. Clinical Genetic Conference. March of Dimes Foundation and University of Minnesota. Jul.1987.
- CHEN, H. An approach to work-up of dysmorphic patients: clinical, cytogenetic, and molecular aspects. Keio J. Med., v. 43, n. 2, p. 98-107. Jun. 1994.
- CHOUKE, S. apud Normal standards. In: SMITH, D.W. Recognizable patterns of human malformation. Genetic, embriologic and clinical aspects. 2. ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. 1976. p. 451-472.
- COCOZZA, G., FEROLA, R. Considerazioni sulla sindrome ipertelorica di Greig nei suoi rapporti com altre cranio-sinostose patologiche. Pediatria, v. 66, p. 592-613, 1958.
- COHEN JR., M.M. Craniofrontonasal dysplasia. Birth Defects Orig. Artic. Ser., v. 15, n. 5B, p. 85-89, 1979.

- COHEN JR., M.M. Syndrome delineation. In: COHEN JUNIOR, M.M. The child with multiple births defects. 2nd. New York. Oxford. Oxford University Press, 1997. 267p. p. 151-163.
- COHEN JR., M.M. et al. Frontonasal dysplasia (median cleft face syndrome): Comments on etiology and pathogenesis. Birth Defects Orig. Artic. Ser., v. 7, n. 7, p. 117-119, June. 1971.
- COHEN JR., M.M. et al. Hypertelorism: interorbital growth, measurements, and pathogenetic considerations. Int. J. Oral. Maxillofac. Surg., v. 24, n.6, p. 387-395, Dec. 1995.
- CORDERO, J.F., HOLMES, L.B. Phenotypic overlap of the BBB and G syndromes. Am. J. Med. Genet., v. 2, n. 2, p. 145-152, 1978.
- COSTARAS, M., PRUZANSKY, S. Bony interorbital distance (BIOD), head size, and level of the cribriform plate relative to orbital height: II. Possible pathogenesis of orbital hypertelorism. J. Craniofac. Genet. Dev. Biol., v. 2, n. 1, p. 19-34, 1982.
- DAVID, D.J., MOORE, M.H., COOTER, R.D. Tessier clefts revised with a third dimension. Cleft Palate J., v. 26, n. 3, p. 163-185, July. 1989.
- De MOOR, M.M.A., BARUCH, R., HUMAN, D.G. Frontonasal dysplasia associated with tetralogy of Fallot. J. Med. Genet., v. 24, n. 2, p. 107-109, 1987.
- DeMYER, W. The median cleft face syndrome. Neurology, v. 17, p. 961-971, Oct. 1967.
- DI PIETRO, P. et al. Su un caso di displasia fronto-nasale associata ad aplasia emidiaframmatica. Minerva Pediatr., v. 36, n. 3, p. 121-125, Feb.1984.
- DOBYNS, W.B. et al. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and syndactyly in boys: a new X-linked mental retardation syndrome. Neurology, v. 44, n. 4, p.1042-1047, Oct. 1997.

- EDWARDS, W.C., ASKEW, W., WEISSKOPF, B. Median cleft face syndrome. Am. J. Ophthalmol., v. 72, p. 202-205, July. 1971.
- EILERS, B.L.C. et al. Tibial deficiency, hallucal polydactyly, and uplifted, slit-like nares in frontonasal dysplasia: a specific clinical phenotype with significant genetic implications. March of Dimes Birth Defect Conference. Birmingham, Alabama. June 13-16, 1982, p.104.
- EKSIOGLU, Y.Z. et al. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. Neuron., v. 16, n. 1, p. 77-87, Jan. 1996.
- ESSER, E. (1939) apud SEDANO, H.O. et al. Frontonasal dysplasia. J. Pediatr., v. 76, n. 6, p. 906-913, June. 1970.
- EUSTIS, H.S., SANDERS, M. R., ZIMMERMAN, T. Morning glory syndrome in children. Association with endocrine and central nervous system anomalies. Arch. Ophthalmol., v.112, n. 2, p. 204-207, Feb. 1994.
- FELDMAN G.J. et al. A novel phenotypic pattern in X-linked inheritance: craniofrontonasal syndrome maps to Xp22. Hum. Molec. Genet., v. 6, n. 11, p. 1937-1941, Oct. 1997.
- FEINGOLD, M., BOSSERT, W.H. apud Normal standards. In: SMITH, D.W. Recognizable of human malformation. Genetic, embriologic and clinical aspects. 2. ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto, 1976. p. 451-472.
- FLEISCHER-PETERS, V.A. Goldenhar syndrom und kiefermissbildungen. Dtsch. Zahnarztl Z., v. 24, n.6, p. 545-551, Jun. 1969.
- FONTAINE, G. et al. La dysplasie fronto-nasale (a propos de quatre observations). J. Genet. Hum., v. 31, n. 5, p. 351-365, Dec. 1983.
- FOX, J.W., GOLDEN, G.T., EDGERTON, M.T. Frontonasal dysplasia with alar clefts in two sisters. Plast. Reconstr. Surg., v. 57, n. 5, p. 553-561, May. 1976.

- FOX, J.W., WALSH, C.A. Periventricular heterotopia and the genetics of neuronal migration in the cerebral cortex. Am. J. Hum. Genet., v. 65, n.1, p. 19-24, July. 1999.
- FRAGOSO, R. et al. Frontonasal dysplasia in the klippel-Feil syndrome: A new associated malformation. Clin. Genet., v. 22, n. 5, p. 270-273, Nov. 1982.
- FRANÇOIS, J. et al. Agenesie du corps calleux, syndrome de la fente faciale mediane et malformations oculaires. Bull. Soc. Belg. Ophthalmol., v. 161, p. 728-737, 1972.
- FRIEDE, R. (1954) apud SEDANO, H.O. et al. Frontonasal dysplasia. J. Pediatr., v. 76, n. 6, p. 906-913, June. 1970.
- FRYBURG, J.S., PERSING, J.A., LIN, K.Y. Frontonasal dysplasia in two successive generations. Am. J. Med. Genet., v. 46, n. 6, p. 712-714, Jul. 1993.
- FRYER, A.E. Child with fronto-facio-nasal dysplasia, Hirschsprung's disease and hypospadias. Clyn Dysmorphol., v. 2, n.2, p. 120-122, Apr. 1993.
- FRYNS, J.P, KLECZKOWSKA, A., VAN DEN BERGHE, H. Frontonasal malformation and reciprocal translocation t(15;22)(q22;q13). Clin. Genet., v. 44, n. 1, p. 46-47, July. 1993.
- GOLABI, M., GONZALEZ, M.C., EDWARDS, M.S. A new syndrome of oculoauriculovertebral dysplasia and midline craniofacial defect: the oculoauriculofrontonasal syndrome: two new cases in sibs. Birth Defects Orig. Art. Ser., v. XIX, n. 5, p. 183-184, 1983.
- GOLLOP, T.R. Fronto-facio-nasal dysostosis: A new autosomal recessive syndrome. Am. J. Med. Genet., v. 10, n. 4, p. 409-412, 1981.
- GOLLOP, T.R. et al. Frontofacionasal dysplasia: Evidence for autosomal recessive inheritance. Am. J. Med. Genet., v. 19, n.2, p. 301-305, Oct. 1984.
- GORLIN, R.J., COHEN JR., M.M., LEVIN, L.S. Syndromes of the Head and Neck. 3 ed. New York .Oxford. Oxford University Press. 1990. 977 p.

- GRAHAM, J.M. et al. Clinical and behavioral characteristics in FG syndrome. Am. J. Med. Genet., v. 85, n. 5, p. 470-475, Aug. 1999.
- GRANT, J.H., MAGGIO-PRICE, L., REUTEBUCH, J., CUNNINGHAM, M.L. Retinoic acid exposure of the mouse on embryonic day 9 selectively spares derivatives of the frontonasal neural crest. J. Craniofac. Genet. Dev. Biol., v. 17, n. 1, p. 1-8, Jan.-Mar. 1997.
- GRIPP, K.W et al. Nasal dimple as part of the 22q11.2 deletion syndrome. Am. J. Med. Genet., v. 69, n.3, p. 290-292, Mar. 1997.
- GRUBBEN et al. Anterior basal encephalocele in the median cleft face syndrome. Comments on nosology and treatment. Genet. Couns., v. 38, n. 2, p. 103-109, 1990.
- GRUTZNER, E., GORLIN, R.J. Craniofrontonasal dysplasia: phenotypic expression in females and males and genetic considerations. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., v. 65, n. 4, p. 436-444, Apr. 1988.
- GUERRINI, R., DOBYNS, W.B. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and frontonasal malformation. Neurology, v.51, n. 2, p. 499-503, Aug. 1998.
- GUION-ALMEIDA, M.L., RICHIERI-COSTA, A. Acrocallosal syndrome: Report of a Brazilian girl. Am. J. Med. Genet., v. 43, n. 6, p. 938-941, Aug. 1992.
- GUION-ALMEIDA, M.L., RICHIERI-COSTA, A. CNS midline anomalies in the Opitz G/BBB syndrome: report on 12 Brazilian patients. Am. J. Med. Genet., v. 43, n.6 , p. 918-928, Aug. 1992.
- GUION-ALMEIDA, M.L. et al. Frontonasal dysplasia: analysis of 21 cases and literature review. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., v. 25, n. 2, p. 91-97, Apr. 1996.
- GUION-ALMEIDA, M.L., LOPES, V.L.G.S. Oculoauriculofrontonasal spectrum in an adult Brazilian male. Clyn. Dysmorphol., v. 6, n. 3, p. 251-255, Jul. 1997.

- GUION-ALMEIDA, M.L., RICHIERI-COSTA, A. Frontonasal dysplasia, macroblepharon, eyelid colobomas, ear anomalies, macrostomia, mental retardation, and CNS structural anomalies. A new syndrome? Clin. Dysmorphol., v. 8, n. 1, p. 1-4, Jan. 1999.
- GUION-ALMEIDA, M.L., RICHIERI-COSTA, A. New syndrome of growth and mental retardation, structural anomalies of the central nervous system, and first branchial arch, anophthalmia, heminasal a/hypoplasia, and atypical clefting: Report on four Brazilian patients. Am. J. Med. Genet., v.87, n. 3, p. 237-244, Nov. 1999.
- GUPTA, J.S., GUPTA, S.D., PRASHAR, S.K. Oculo-auricular-cranial dysplasia. Br. J. Ophthalmol., v. 52, n. 4, p. 346-347, Apr. 1968.
- HENNEKAM, R.C.M. et al. Congenital hypothalamic hamartoma associated with severe midline defect: a developmental field defect. Report of a case. Am J. Med. Genet., p. 45-52, 1986 /supplement 2/.
- HOPE-ROSS, M., JOHNSTON, S. S. The morning glory syndrome associated with sphenothmoidal encephalocele. Ophthalmic. Paediatr. Genet., v. 11, n. 2, p. 147-153, Jun. 1990.
- IDE, C.H., HOLT, J.E. Median cleft face syndrome associated with orbital hypertelorism and polysyndactyly. Eye, Ear, Nose, Throat Mon., v. 54, p. 150-151, April. 1975.
- ISHIKIRIYAMA, S., NIKAWA, N. Association of the Klippel-Feil sequence with frontonasal dysplasia sequence. Clin. Genet., v. 24, n. 4, p. 280, Oct. 1983.
- ITAKURA, T. et al. Bilateral morning glory syndrome associated with sphenoid encephalocele. J. Neurosurg., v. 77, n. 6, p. 949-951, Dec. 1992.
- JACOBS, P.A. Correlation between euploid structural chromosome rearrangements and mental subnormality in humans. Nature, v. 249, n. 453, p.164-165, May. 1974.
- JAOUEN, H. et al. Malformation cranio-faciale mediane: La Schizoprosopie. A propos de quatre cas. Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac., v. 101, n. 4, p. 267-275, 1984.

UNICAMP

- JOHNSON, W.G. Metabolic interference and the +- heterozigote. A hypothetical form of simple inheritance which is neither dominant nor recessive. Am. J. Hum. Genet., v. 32, p. 374-386, 1980.
- KANTAPUTRA, P.N. et al. Robinow (fetal face) syndrome: report of a boy with dominant type and an infant with recessive type. Am. J. Med. Genet., v.84, n. 1, p. 1-7, May. 1999.
- KAPUSTA L., BRUNNER H.G., HAMEL B.C.J. Craniofrontonasal dysplasia. Eur. J. Pediatr., v. 151, n. 11, p. 837-841, Nov. 1992.
- KAWAMOTO, H.K. The kaleidoscopic world of rare craniofacial clefts: Order out of chaos (Tessier classification). Clin. Plast. Surg., v. 3, n. 4, p. 29-572, Oct. 1976.
- KERE, J. et al. Craniofrontonasal dysostosis: variable expression in a three-generation family. Clin. Genet., v. 38, n. 6, p. 441-446, Dec. 1990.
- KINSEY, J.A., STREETEN, B.W. Ocular abnormalities in the median cleft syndrome. Am. J. Ophthalmol., v. 83, n. 2, p. 261-266, Feb. 1977.
- KWEE, M.L., LINDHOUT, D. Frontonasal dysplasia, coronal craniosynostosis, pre- and postaxial polydactyly and split nails: a new autosomal dominant mutant with reduced penetrance and variable expression? Clin. Genet., v. 24, n. 3, p. 200-205, Sep. 1983.
- LARSEN, W.J. Human Embriology. New York. Churchil Livingstone, 1993.479 p.
- LEES, M.M. et al. Frontonasal dysplasia with optic disc anomalies and other midline craniofacial defects: a report of six cases. Clin. Dysmorphol., v. 7, n. 3, p. 157-162, July. 1998.
- LEITCH, R.J., WINTER, R. M. Midline craniofacial defects and morning glory disc anomaly. A distinct clinical entity. Acta Ophthalmol. Scand., v. 74, p. 16-19, 1996 /supplement 219/.

- LOPES, V.L.G.S. A malformação frontonasal: aspectos patogênicos, etiológicos, clínicos e dignóstico diferencial. Campinas, 1995. 99 p. Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
- LOPES, V.L.G.S., CAMPOS, N.L.V, MACIEL-GUERRA, A.T. Cranio-oculo-fronto-nasal malformation: a new MCA condition? Clyn. Dysmorphol., v. 6, n. 1, p. 25-29, Jan. 1997.
- LÓPEZ, M.T.D. et al. Síndrome de Robinow: presentación de una familia com transmisión autosómica dominante. An. Esp. Pediatr., v. 44, n. 5, p. 520-523, May. 1996.
- LYFORD, J.H., ROY, F.H. Arhinencephaly unilateralis, uveal coloboma and lens reduplication. Am. J. Ophthalmol., v. 77, n. 3, p. 315-318, Mar. 1974.
- LYNCH, A.S. et al. Two further cases of Sener syndrome: frontonasal dysplasia and dilated Virchow-Robin spaces. J. Med. Genet., v. 37, n. 6, p. 466-470, June. 2000.
- MACDONALD, M.R. et al. Brain magnetic resonance imaging findings in the Opitz G/BBB syndrome: extension of the spectrum of midline brains anomalies. Am. J. Med. Genet., v. 46, n. 6, p. 706-711, July. 1993.
- MANN, I. Developmental abnormalities of the eye. London: Cambridge University Press, 1970.
- MARTÍNEZ-FRIAS, M.L. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. Am. J. Med. Genet., v. 56, n. 4, p.374-381, May. 1995.
- MARTÍNEZ-FRIAS, M.L., FRIAS, J.L., OPITZ, J.M. Errors of morphogenesis and developmental field theory. Am. J. Med. Genet., v. 76, n.4, p. 291-296, Apr. 1998.
- MASUNO, M. et al. Frontonasal dysplasia, macroblepharon, eyelid colobomas, ear anomalies, macrostomia, mental retardation, and CNS structural anomalies: another observation. Clin. Dysmorphol., v. 9, n. 1, p. 59-60, Jan. 2000.

- MAZZOLA, R.F. Congenital malformations in the frontonasal area: Their pathogenesis and classification. Clin. Plast. Surg., v. 3, n. 4, p. 573-609, Oct. 1976.
- McDONALD-McGINN, D.M. et al. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.1 deletion. Am. J. Med. Genet., v. 59, n. 1, p. 103-113, Oct. 1995.
- MIM, Mendelian Inheritance in Man [CD-ROM]. McKUSICK, V.A. Baltimore: John Hopkins University Press, 1998.
- MEDINA-ESCOBEDO, G., REYES-MUGICA, M., ARTEAGA-MARTINEZ, M. Ectopia cordis: autopsy findings in four cases. Pediatr. Pathol., v. 11, n.1, p. 85-95, Jan-Feb. 1991.
- MEGUID, N.A. Frontonasal dysplasia, lipoma of the corpus callosum and tetralogy of Fallot. Clin. Genet., v. 44, n. 2, p. 95-97, Aug.. 1993.
- MEINECKE, P., BLUNCK, W. Frontonasal dysplasia, congenital heart defects, and short stature: a further observation. J. Med. Genet., v. 26, p. 408-409, 1989.
- MEINECKE, P., PEPPER, M. Intrauterine growth retardation, mild frontonasal dysplasia, phocomelic upper limbs with absent thumbs and a variety of internal malformations including choanal atresia, congenital heart defects, polysplenia, absent gall bladder as well as genitourinary anomalies. A possibly "new" MCA syndrome? Genet. Couns., v. 3, n. 1, p. 53-56, 1992.
- MICHELS, V.V. et al. Craniofrontonasal dysostosis with deafness and axillary pterygia. Am. J. Med. Genet., v. 34, n.3, p. 445-450, Nov. 1989.
- MONTFORD, T (1967) apud DeMYER, W. The median cleft face syndrome. Neurology, v. 17, p. 961-971, Oct. 1967.
- MOORE, K.L. Embriologia Clínica. 4ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1990. 355 p.

- MORENO-FUENMAYOR, H. The spectrum of frontonasal dysplasia in an inbred pedigree. Clin. Genet., v. 17, n. 2, p. 137-142, Feb. 1980.
- MORIOKA, M. et al. Basal encephaloceles with morning glory syndrome, and progressive hormonal and visual disturbances: case report and review of the literature. Brain Dev., v. 17, n. 3, p. 196-201, May-Jun. 1995.
- MORRIS, C.A., PALUMBOS, C., CAREY, J.C. Delineation of the male phenotype in craniofrontonasal syndrome. Am. J. Med. Genet., v. 27, n. 3, p. 623-631, July. 1987.
- MUENKE, M. et al. Physical mapping of the holoprosencephaly critical region in 21q22.3, exclusion of SIM2 as a candidate gene for holoprosencephaly, and mapping of SIM2 to a region of chromosome 21 important for Down syndrome. Am. J. Hum. Genet., v. 57, n.5, p. 1074-1079, Nov. 1995.
- MUSARELLA, M.A., YOUNG, I.D. A patient with median cleft face anomaly and bilateral Goldenhar anomaly. Am. J. Med. Genet., p. 135-141, 1986. /supplement 2/.
- NAGUIB, K.K. Hypertelorism, proptosis, ptosis, polysyndactyly, hypospadias and normal height in 3 sibs: a new syndrome? Am. J. Med. Genet., v. 29, n. 1, p. 35-41, Jan. 1988.
- NAIDICH, T.P. et al. Midline craniofacial dysraphism. Concepts pediat. Neurosurg., v. 4, p. 186-207, 1983.
- NAIDICH, T.P. et al. Median cleft face syndrome: MR and CT data from 11 children. J. Comput. Assist. Tomogr., v. 12, n. 1, p. 57-64, Jan.-Feb. 1988.
- NAKAGAWA, M., KONDO, M., MATSUI, A. Teebi hypertelorism syndrome with tetralogy of Fallot. Am. J. Med. Genet., v. 77, p. 345-347, 1998.
- NATARAJAN, U. et al. Craniofrontonasal dysplasia in two male sibs. Clin. Dysmorphol., v. 2, n. 4, p. 360-364, Oct. 1993.
- NEIDICH, J.A., WHITAKER, L.A., ZACKAI, E.H. Frontonasal dysplasia: two new syndromes? Am. J. Med. Genet., p.202-203, 1988. /supplement 4/.

- NELLHAUS, G. apud Normal Standards. In: SMITH, D.W. Recognizable patterns of human malformation. Genetic, embiologic and clinical aspects. 2^a ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. 1976. p. 451-472.
- NEVIN, N.C., LEONARD, A.G., JONES, B. Frontonasal dysostosis in two successive generations. Am. J. Med. Genet., v. 87, n. 3, p. 251-253, Nov. 1999.
- OLDFIELD, M. C. An encephalocele associated with hypertelorism and cleft palate. Br. J. Surg., v. 25, p. 757- 764, 1938.
- OPITZ, J.M. The developmental field concept in clinical genetics. Birth Defects Orig. Artic. Ser., v. 15, n. 8, p. 107-111, 1979.
- OPITZ, J.M. The developmental field concept in clinical genetics. J. Pediatr., v. 101, n. 5, p. 805-809, 1982.
- OPITZ, J.M. Editorial comment: developmental field theory and observations - Accidental progress? Am. J. Med. Genet., v. 2, p. 211-218, 1986. /Supplement 1-8/
- OPITZ, J.M. On congenital lymphedema. Am. J. Med. Genet., v. 24, n. 1, p. 127-129, May, 1986.
- OPITZ, J.M. G syndrome (hypertelorism with esophageal abnormality and hypospadias, or hypospadias-dysphagia, or "Opitz-Frias" or "Opitz-G" syndrome) - Perspective in 1987 and bibliography. Am. J. Med. Genet., v. 28, p. 275-285, 1987.
- OPITZ, J.M. Blastogenesis and the "primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation – March of Dimes. Birth Defects Orig. Artic. Ser., v. 24, n. 1, p. 3-37, 1993.
- OPITZ, J.M., GILBERT, E.F. CNS anomalies and the midline as a "developmental field". Am. J. Med. Genet., v. 12, n. 4, p. 443-455, Aug. 1982.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

- OPITZ, J.M., SUMMITT, R.L., SMITH, D.W. The BBB syndrome. Familial telecanthus with associated congenital anomalies. Birth Defect Orig. Artic. Ser., v. 5, n. 2, p. 86-94, Feb. 1969b.
- OPITZ, J.M. et al. The G syndrome of multiple congenital anomalies. Birth Defect Orig. Artic. Ser., v. 5, n. 2, p. 95-101, Feb. 1969a.
- OTTO, P.G., OTTO, P.A., FROTA-PESSOA, O. Mecanismo multifatorial. In: Genética humana e clínica. Brasil: Roca, 1998. 333p. p.69-71.
- OVERHAUSER, J. et al. Physical mapping of the holoprosencephaly critical region in 18p11.3. Am. J. Hum. Genet., v. 57, n. 5, p. 1080-1085, Nov. 1995.
- PAI, G.S., LEVKOFF, A.H., LEITHISER JUNIOR, R.E. Median cleft of the upper lip associated with lipomas of the central nervous system and cutaneous polyps. Am. J. Med. Genet., v. 26, n. 4, p. 921-924, Apr. 1987.
- PASCUAL-GASTROVIEJO, I., PASCUAL-PASCUAL, S.I., PÉREZ-HIGUERAS, A. Fronto-nasal dysplasia and lipoma of the corpus callosum. Europ. J. Pediat., v. 144, n.1, p. 66-71, May. 1985.
- PETTERSON, G. Deformities and defects of the nose in children. Acta Chir. Scand., v. 107, p. 539-549, 1954.
- POLLOCK, J.A., NEWTON, T.H., HOYT, W.F. Transsphenoidal and transthemoidal encephaloceles. A review of clinical and roentgen features in 8 cases. Radiology, v. 90, n. 3, p. 442-453, Mar. 1968.
- PRESCOTT, K.E. et al. The median cleft face/skeletal syndrome (frontonasal dysplasia): a distinct subgroup with nasal agenesis, tibial aplasia, hallucal polydactyly and mental retardation. Am. J. Human. Genet., v. 45, n. 4, p. A59, 1989.
- PULLEYN L. J. et al. Further evidence from two families that craniofrontonasal dysplasia maps to Xp22. Clin. Genet., v. 55, n. 6, p. 473-477, June. 1999.

- REARDON, W. et al. Frontonasal dysplasia or craniofrontonasal dysplasia and the Poland anomaly? Clin. Genet., v. 38, n. 3, p. 233-236, Sept. 1990.
- REARDON, W. et al. Frontofacionasal dysplasia: a new case and review of the phenotype. Clin.Dysmorphol., v. 3, n.1, p. 70-74, Jan. 1994.
- REICH, E.W. et al. A clinical investigation into the etiology of frontonasal dysplasia. Am. J. Med. Genet., v. 33, p. 88A, 1981. /Abstract n. 267/.
- REYNOLDS, J.F. et al. Craniofrontonasal dysplasia in a three-generation kindred. J. Craniofac. Genet. Dev. Biol., v. 2, n. 3, p. 233-238, 1982.
- RICHERI-COSTA, A. et al. A previously undescribed autosomal recessive multiple congenital anomalies/mental retardation (MCA/MR) syndrome with fronto-nasal dysostosis, cleft lip/palate, limb hypoplasia, and postaxial polysyndactyly: Acro-fronto-facio-nasal dysostosis syndrome. Am. J. Med. Genet., v. 20, n. 4, p. 631-638, Apr.1985.
- RICHERI-COSTA, A., MONTAGNOLI, L., KAMYA, T.Y. Autosomal recessive acro-fronto-facio-nasal dysostosis associated with genitourinary anomalies. Am. J. Med. Genet., v. 33, n. 1, p. 121-124, May. 1989.
- RICHERI-COSTA, A., GUION-ALMEIDA, M.L., PAGNAN, N.A.B. Acro-fronto-facio-nasal dysostosis: Report of a new Brazilian family. Am. J. Med. Genet., v. 44, n. 6, p. 800-802, Dec. 1992.
- RICHERI-COSTA, A., GUION-ALMEIDA, M.L. Mental retardation, structural anomalies of the central nervous system, anophthalmia and abnormal nares: A new MCA/MR syndrome of unknown cause. Am. J. Med. Genet., v. 47, n. 5, p. 702-706, Oct. 1993.
- RICHERI-COSTA, A., GORLIN, R. J. Oblique facial clefts: Report on 4 Brazilian patients. Evidence for clinical variability and genetic heterogeneity. Am. J. Med. Genet., v. 53, n. 3, p. 222-226, Nov. 1994.

- RIMOIN, D.L. Hypoplasia and coloboma of the alar-nasal cartilages with pseudohypertelorism in sibs. Birth Defects Orig. Art. Ser. v. 2, p. 224-225, 1969.
- ROARTY, J.D. et al. Ocular manifestations of frontonasal dysplasia. Plast. Reconstr. Surg., v. 93, n. 1, p. 25-30, Jan. 1994.
- ROBIN, N.H., OPITZ, J.M., MUENKE, M. Opitz G/BBB syndrome: clinical comparisons of families linked to Xp22 and 22q, and a review of the literature. Am. J. Med. Genet., v. 62, n. 3, p. 305-317, Mar. 1996.
- ROBIN, N.H. et al. Opitz syndrome is genetically heterogeneous, with one locus on Xp22, and a second locus on 22q11.2. Nat. Genet., v. 11, n. 4, p. 459-461, Dec. 1995.
- ROBIN, N.H. et al. Frontonasal malformation and cloacal extrophy: a previously unreported association. Am. J. Med. Genet., v. 61, n. 1, p. 75-78, Jan. 1996.
- ROBINOW, M., SILVERMAN, F.N., SMITH, H.D. A newly recognized dwarfing syndrome. Amer. J. Dis. Child., v. 117, p. 645-651, June. 1969.
- ROBINOW, M. Robinow syndrome. In Buyse ML (ed): Birth Defects Encyclopedia, Dover: Blackwell Scientific Publications, p. 1499-1500, 1990.
- ROGERS, R.C. Unknown case report C.D.S. (GGC-1363). 28-year-old white female. Proc. Green. Genet. Cen., v. 7, p. 56, 1988.
- ROLLNICK, B.R. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients. Am. J. Med. Genet., v. 26, n.2, p. 361-375, Feb. 1987.
- ROSASCO, S.A., MASSA, J.L. Frontonasal syndrome. Brit. J. Plast. Surg., v. 21, n. 3, p.244-249, July. 1968.
- SAAVEDRA D. et al. Craniofrontonasal syndrome: study of 41 patients. Am. J. Med. Genet., v. 61, n. 2, p. 147-151, Jan. 1996.

- SAKODA et al. Sphenoeethmoidal meningoencephalocele associated with agenesis of corpus callosum and median cleft lip and palate. J. Neurosurg., v. 51, n. 3, p. 397-401, Sep. 1979.
- SARAIVA, J.M., CORDEIRO, I., SANTOS, H.G. Robinow syndrome in monozygotic twins with normal stature. Clyn. Dysmorphol., v. 8, n. 2, p. 147-150, April. 1999.
- SCHRANDER-STUMPEL, C.T.R.M. et al. Oculoauriculovertebral spectrum and cerebral anomalies. J. Med. Genet. v. 29, n. 5, p. 326-331, May. 1992.
- SEDANO, H.O., GORLIN, R.J. Frontonasal malformation as a field defect and in syndrome associations. Oral Surg., v. 65, n. 6, p. 704-710, June. 1988.
- SEDANO, H.O. et al. Fronto-nasal dysplasia. J. Pediatr., v. 76, n. 6, p. 906-913, June. 1970.
- SHANSKE A. et al. A family with a clearly delineated recessively inherited frontonasal dysplasia. The American Society of Human Genetics. 34th annual meeting. Norfolk. Oct-Nov. 1983.
- SLANEY, S.F., CHONG, W.K., WINTER, R.M. A new syndrome of short stature, distinctive facial features and periventricular grey matter heterotopia. Clin. Dysmorphol., v. 8, n.1, p. 5-9, Jan. 1999.
- SLANEY et al. Acromelic frontonasal dysostosis. Am. J. Med. Genet., v. 83, n. 2, p. 109-116, Mar. 1999.
- SLOVER, R., SUJANSKY, E. Frontonasal dysplasia with coronal craniosynostosis in three sibs. Birth Defect Orig. Artic. Ser., v. 15, n. 5B, p. 75-83, 1979.
- STEVENS, C.A., QUMSIYEH, M.B. Syndromal frontonasal dysostosis in a child with a complex translocation involving chromosomes 3, 7, and 11. Am. J. Med. Genet., v. 55, n. 4, p. 494-497, Feb. 1995.
- STRATTON, R.F. Teebi hypertelorism syndrome (Brachycephalofrontonasal dysplasia) in a U.S. family. Am. J. Med. Genet., v. 39, p. 78-80, 1991.

- STRATTON, R.F., PAYNE, R.M. Frontonasal malformation with tetralogy of Fallot associated with a submicroscopic deletion of 22q11. Am. J. Med. Genet., v. 69, n. 3, p. 287-289, Mar. 1997.
- SUELDO, G., FERNANDES, M.C. Fronto-nasal dysostosis, callosal agenesis, crossed-fused ectopia, tibial hemimelia, and preaxial polydactyly of feet: severe expression of the acrocallosal syndrome? Am. J. Med. Genet., v. 46, n. 4, p. 355-357, June. 1993.
- SULIK, K.K., COOK, C.S., WEBSTER, W.S. Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. Development, v. 103, p. 213-231 /Supplement/
- SUTHERS, G., DAVID, D., CLARK, B. Fronto-facio-nasal dysplasia. Clin. Dysmorphol., v. 6, n. 3, p. 245-249, Jul. 1997.
- TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H. apud Normal standards. SMITH, D.W. Recognizable patterns of human malformation. Genetic, embriologic and clinical aspects. 2ª ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. 1976. p. 451-472.
- TARATETA, A., REBOA, E., BUFFONI, L. Median cleft face syndrome. Minerva Pediatr., v. 30, n. 1, p. 53-60, Jan. 1978.
- TEEBI, A.S. New autosomal dominant syndrome resembling craniofrontonasal dysplasia. Am. J. Med. Genet., v. 28, n. 3, p. 581-591, Nov.1987.
- TEEBI, A.S. Naguib-Richieri-Costa syndrome: hypertelorism, hypospadia, and polysyndactyly syndrome. Am. J. Med. Genet., v. 44, n. 1, p. 115-116, Sept. 1992.
- TEMPLE, I.K. et al. Midline facial defects with ocular colobomata. Am. J. Med. Genet., v. 37, n. 1, p. 23-27, Sept. 1990.
- TESSIER, P. Orbital hypertelorism. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., v. 6, v. 2, p. 135-155, 1972.

- TESSIER, P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. J. Maxillofac. Surg., v. 4, n. 2, p. 69-92, Jun. 1976
- TORIELLO, H.V. et al. Frontonasal "dysplasia", cerebral anomalies, and polydactyly: report of a new syndrome and discussion from a developmental field perspective. Am. J. Med. Genet., p. 89-96, 1986. /Supplement 2/
- TORIELLO, H.V., DELP, K. Teebi hypertelorism syndrome: report of a third family. Clin. Dysmorphol., v. 3, p. 335-339, 1994.
- TORIELLO, H.V., HIGGINS, J.V., MANN, R. Oculoauriculofrontonasal syndrome: report of another case and review of differential diagnosis. Clin. Dysmorphol., v. 4, n. 4, p. 338-346, Oct. 1995.
- TSUKAHARA, M., UCHIDA, M., SHINOHARA, T. Teebi hypertelorism syndrome: further observations. Am. J. Med. Genet., v. 59, n. 1, p. 59-61, Oct. 1995.
- VALLÉE, L. et al. Syndrome de Robinow à transmission dominante. Arch. Fr. Pédiatr., v. 39, n. 7, p. 447-448, Aug.-Sep. 1982.
- VAN KEMPEN, A.A.M.W., NABBEN, F.A.E., HAMEL, B.C.J. Heminasal aplasia: a case report and review of the literature of the last 25 years. Clyn. Dysmorphol., v. 6, n. 2, p.147-152, Apr. 1997.
- VERLOES, A., L.E. MERRER, M., BRIARD, M.L. BBBG syndrome or Opitz syndrome: new family. Am. J. Med. Genet., v. 34, n. 3, p. 313-316, Nov. 1989.
- VERLOES, A. et al. Acromelic frontonasal "displasia": further delineation of a subtype with brain malformation and polydactyly (Toriello syndrome). Am. J. Med. Genet., v. 42, n. 2, p. 180-183, Jan. 1992.
- VERLOES, A. et al. Opitz GBBB syndrome: chromosomal evidence of an X-linked form. Am. J. Med. Genet., v. 59, n. 1, p. 123-128, Oct. 1995.

- WARKANY, J., BOFINGER, M.K., BENTON, C. Median facial cleft syndrome in half-sisters. Dilemmas in genetic counseling. Teratology, v. 8, n.3, p. 273-285, Dec. 1973.
- WEBSTER, J.P., DEMING, E.G. The surgical treatment of the bifid nose. Plast. Reconstr. Surg., v. 6, p. 1-37, 1950.
- WHITE, E.W., FIGUEROA, R., FLANNERY, D.B. Frontofacionasal dysplasia. Am. J. Med. Genet., v. 40, n. 3, p. 338-340, Sep. 1991.
- YOKOTA, A. et al. Anterior basal encephalocele of the neonatal and infantile period. Neurosurgery, v. 19, n.3, p. 468-478, Sep. 1986.
- ZUNIN, C. L'ipertelorismo di Greig e suoi rapporti con le sindromi di disostosi craniche et faciale. Minerva Pediatr., v. 7, p. 71-79, 1955.

[illegible]

RG. Nº

--	--	--	--	--

MATRÍCULA DO PACIENTE

TERMO DE CONCORDÂNCIA

- 1º) Eu _____, _____ (profissão) _____, portador do RG/CIC nº _____, domiciliado à rua (Av.) _____ nº _____, na cidade de _____, Estado de _____, responsável por _____, concordo com a sua/minha matrícula nesta instituição e comprometo-me a cumprir e respeitar os regulamentos que tem como principal objetivo o êxito do tratamento em todos os seus níveis estético-funcional-psico e social.
- 2º) AUTORIZO o corpo clínico do HOSPITAL DE PESQUISA E REABILITAÇÃO DE LESÕES LÁBIO-PALATAIS, da UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, a praticar qualquer tratamento médico, odontológico e cirúrgico (operação, anestesia, transfusão e exames complementares).
- 3º) AUTORIZO os demais profissionais da equipe deste Hospital, a praticar tratamentos complementares necessários a reabilitação global.
- 4º) AUTORIZO este Hospital a divulgar cientificamente as fotografias, em especial as de face, quer anteriores ou posteriores à data desta autorização, sem identificação nominal.

Bauru, _____ de _____ de 19 _____

PACIENTE E/OU RESPONSÁVEL: _____

1ª TESTEMUNHA/ASSINATURA: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Estado Civil: _____ RG nº _____

2ª TESTEMUNHA/ASSINATURA: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Estado Civil: _____ RG nº _____

HPRLLP-mod.1.4

Hipertelorismo e defeitos de linha média facial. Estudo genético-clínico de uma amostra de pacientes.

Maria Leine Guion de Almeida

Errata

p. ii - 15ª linha: onde se lê **celes**, leia-se **encefaloceles**

16ª linha: onde se lê **8 casos**, leia-se **9 casos**

p. 5 - 11ª linha: após Grupo Internacional de Trabalho, incluir (**SPRANGER et al., 1982**)

p. 8 - 17ª linha: onde se lê **protrusão**, leia-se **protusão**

p. 9 - 10ª linha: onde se lê **dois**, leia-se **duas**

p. 10 - 10ª linha: onde se lê **determinados**, leia-se **determinadas**

11ª linha: onde se lê **herdados**, leia-se **herdadas**

p. 25 - 7ª linha: onde se lê **O autor comentou**, leia-se **Os autores comentaram**

21ª linha: onde se lê **descritos**, leia-se **descritas**

23ª linha: onde se lê **têm**, leia-se **tem**

p. 57 - 18ª linha: onde se lê **24 a 27**, leia-se **25 a 28**

22ª linha: onde se lê **35 a 44**, leia-se **36 a 45**

pps. 60 (2ª linha), 89 (8ª linha), 91 (10ª linha), 102 (2ª linha), 115 (10ª linha), 117 (8ª linha), 127 (3ª linha), 162 (11ª linha), 164 (11ª linha), 180 (4ª linha), 181 (10ª linha) e 193 (12ª linha) onde se lê **altura**, leia-se **comprimento**

p. 68 - 1ª linha: onde se lê **mostra**, leia-se **compara** e onde se lê **com as**, leia-se **com os**

p. 84 - 1ª linha: onde se lê **são**, leia-se **cram**

2ª linha: onde se lê **ela é**, leia-se **ela era**

p. 85 - 8ª linha: onde se lê **oculoauriculovertebral**, leia-se **oculoauriculofrontonasal**

p. 110 - 14ª linha: após **alelo**, incluir **mutante**

p. 111 - 17ª linha: onde se lê **braço longo**, leia-se **braço curto**

18ª linha: onde se lê **Xq22**, leia-se **Xp22**

p. 150 - 4ª linha: onde se lê **hipolasia**, leia-se **hipoplasia**

p. 176 - 12ª linha: onde se lê **foi descrito**, leia-se **foram descritos**

p. 221 (21ª e 22ª linhas) e p. 216 (2ª linha): onde se lê **celes**, leia-se **encefaloceles**

p. 222 - 24ª linha: onde se lê **grupo 9** leia-se **grupo 10**

28ª linha: onde se lê **grupo 10** leia-se **grupo 9**

p. 227 - 14ª linha: onde se lê **8 cases**, leia-se **9 cases**

p. 244 - incluir: **SPRANGER, J. et al. Error of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an International Working Group. J. Pediatr., v. 100, n. 1, p. 160-165, Jan. 1982**