

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**LECIDIO DA SILVA ALENCAR
PAULA JORGIANE LEITÃO CAVALCANTE**

**SÍNDROME DE APERT – RELATO DE DOIS CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA**

**BELÉM
2009**

**LECIDIO DA SILVA ALENCAR
PAULA JORGIANE LEITÃO CAVALCANTE**

**SÍNDROME DE APERT – RELATO DE DOIS CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela Faculdade
de Medicina da Universidade
Federal do Pará.

Orientadora: Prof^a. Msc. Isabel
Cristina Neves de Souza.

**BELÉM
2009**

**LECIDIO DA SILVA ALENCAR
PAULA JORGIANE LEITÃO CAVALCANTE**

**SÍNDROME DE APERT – RELATO DE DOIS CASOS E REVISÃO DE
LITERATURA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO APRESENTADO PARA OBTENÇÃO DO
GRAU EM MEDICINA PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ.**

BANCA EXAMINADORA

Orientador

Nome/Instituição

Nome/Instituição

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

*Àqueles que depositam em nós suas
esperanças e a nós confiam seu bem mais
caro, sua saúde.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Decídio e Terezinha, por serem os principais responsáveis pelas minhas vitórias e por sempre me apoiarem diante dos fracassos.

Aos meus irmãos por, de alguma forma, estarem sempre comigo.

À minha sobrinha Larissa, pelas alegrias proporcionadas.

À Dr^a Isabel Sousa pela orientação deste trabalho e por ser participante desta vitória alcançada.

Aos amigos pelo companheirismo.

A Deus, minha maior gratidão, pela vida, pela oportunidade de crescer e a vontade de vencer.

Lecídio da Silva Alencar

A Deus pelas inúmeras bênçãos, por seu amor inigualável e pelas aparentes dificuldades em minha vida, oportunidades únicas, sem as quais não cresceria em aprendizado e não colheria os frutos da vitória e da superação.

Aos meus pais: José Roberto e Maria da Graça, pela vida que me concederam, pelos ensinamentos morais recebidos e pelos valiosos conselhos e orientações.

À minha querida irmã Lúcia Helena, pelo amor, amizade, companheirismo, apoio material e moral de todos os momentos. Eternamente grata por seu incentivo e participação constantes. Por seu exemplo de luta, fé inabalável, superação e vitória frente às adversidades materiais da vida, mas acima de tudo, pela nobreza e honradez de seu caráter que tanto me servem de inspiração e exemplo.

Às irmãs Heddy Lorena e Cláudia Elody, apesar da distância, trago-as no coração.

À minha querida e amada avó Elody, pelo seu esforço e pelas privações em prol das nossas conquistas, meus agradecimentos sinceros e minha singela homenagem.

Aos meus amados sobrinhos que tanto alegam nossas vidas: Lívia, Lucas e Jaqueline.

Aos meus avós e parentes (in memoriam) que tão cedo partiram, deixando-nos imensas saudades: Angélico, Ernesto, Teresa, Francisca e Marcelino.

À querida professora Isabel Neves, orientadora deste trabalho, pelo apoio e confiança que depositou em nós bem como pela imensa boa-vontade e apoio constante, tornando nosso sonho possível.

Aos que direta, ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Paula Jorgiane Leitão Cavalcante

*“A unidade é a variedade,
e a variedade na unidade
é a lei suprema do universo”.*

Isaac Newton

RESUMO

A síndrome de Apert corresponde à acrocefalossindactilia tipo I. Foi descrita por Apert, e se caracteriza por craniossinostose com fusão de suturas do crânio e/ou de sua base, associada com hipoplasia maxilar, sindactilia simétrica de mãos e pés e outras malformações sistêmicas. O retardo mental é considerado comum para pacientes com síndrome de Apert e pode ser devido a malformações cerebrais, pressão intracraniana elevada ou herança familiar. É uma das cinco síndromes de craniossinostose causadas por mutações de alelos do receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos. A idade paterna avançada tem sido implicada em alterações genéticas e reprodutivas. O tratamento destes pacientes é feito por ordem multidisciplinar. O planejamento cirúrgico deve ser feito em etapas, onde a craniotomia com objetivo de descompressão cerebral deve ser realizada na infância. Pode ser também realizada correção de sindactilia, bem como de outras deformidades. Objetiva-se com este trabalho descrever os casos de duas crianças com síndrome de Apert, contribuindo para o conhecimento da doença e facilitando o seu diagnóstico. A síndrome de Apert pode ser evidenciada pelo exame físico. Aconselhamento genético está indicado. O prognóstico depende da gravidade das malformações.

Palavras-chave: Acrocefalossindactilia, síndrome de Apert, genética.

ABSTRACT

Apert's syndrome is the type I acrocephalosyndactyly. It was described by Apert, and is characterized by craniosynostosis with fusion of the cranial sutures and / or its base, associated with maxillary hypoplasia, symmetrical syndactyly of hands and feet and other systemic malformations. Mental deficiency is considered common for patients with Apert's syndrome and may be due to brain malformations, high intracranial pressure or family inheritance. It is one of the five craniosynostosis syndromes caused by mutations in alleles of growth factor for fibroblasts receptor 2. The advanced paternal age has been implicated in reproductive and genetic changes. The treatment of these patients is done in multidisciplinary order. Surgical planning should be done in stages, where the purpose of decompression craniotomy in brain should be performed in childhood. Correction of syndactyly and other deformities can also be performed. To describe the case of two children with Apert syndrome, contributing to the knowledge of disease and facilitating its diagnosis. Apert's syndrome can be evidenced by physical examination. Genetic counseling is indicated. The prognosis depends on the severity of malformations.

Key words: Acrocephalosyndactyly, Apert's syndrome, genetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Tipos de sindactilia.

Figura 2: Paciente A.M.M.M. Imagem evidenciando hérnia umbilical.

Figura 3: Paciente A.M.M.M. Imagem evidenciando sindactilia.

Figura 4: Paciente A.M.M.M. Imagem evidenciando deformidade craniana.

Figura 5: Paciente A.M.M.M. Mãos após cirurgia de correção de sindactilia.

Figura 6: Paciente A.M.M.M. Sindactilia de pés.

Figura 7: Paciente A.M.M.M. Estado atual.

Figura 8: Paciente C.A.J.L. Imagens evidenciando sindactilia.

Figura 9: Paciente C.A.J.L. Imagens evidenciando deformidade craniana.

Figura 10: Paciente C.A.J.L. Imagens evidenciando sindactilia e deformidade craniana.

Figura 11: Paciente C.A.J.L. Imagens evidenciando sindactilia.

LISTA DE ABREVIATURAS

AESP: Atividade elétrica sem pulso;

CI: Coeficiente de Inteligência;

CTI: Centro de Terapia Intensiva;

FSCMPA: Fundação Santa de Misericórdia do Pará;

FGFR2: Receptor 2 do fator de crescimento de fibroblasto;

GAGs: Glicosaminoglicanos;

HOL: Hospital Ofir Loyola;

OPAS: Organização Pan-Americana de Saúde;

PCR: Reação em Cadeia de Polimerase;

SESMA: Secretaria Municipal de Saúde de Belém;

TCC: Tomografia Computadorizada de Crânio;

URE-MIA: Unidade de Referência Materno-Infantil e Adolescência.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	14
1.1.1 Geral	14
1.1.2 Específicos	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 CONCEITO	15
2.2 BREVE HISTÓRICO	15
2.3 EPIDEMIOLOGIA	16
2.4 ETIOPATOGENIA	17
2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	19
2.7 ABORDAGEM TERAPÊUTICA	22
2.9 SERVIÇO CAMINHAR	24
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	25
3.1 TIPO DE PESQUISA	25
3.2 COLETA DE DADOS	25
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	25
4. RELATO DE CASO	26
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÃO	41
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICES e ANEXOS	47

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Apert corresponde à acrocefalosindactilia tipo I. Foi descrita por Apert em 1906, e se caracteriza por craniossinostose com fusão de suturas do crânio e/ou de sua base, associada com hipoplasia maxilar, sindactilia simétrica de mãos e pés e outras malformações sistêmicas. O retardo mental é considerado comum para pacientes com síndrome de Apert e pode ser devido a malformações cerebrais, pressão intracraniana elevada ou herança familiar (YACUBIAN-FERNANDES et al., 2005, p. 963-4).

Além disso, a síndrome está relacionada com algumas anormalidades de tecidos moles envolvendo músculos intrínsecos, inserção de tendões extrínsecos e feixes neurovasculares, bem como anomalias viscerais (BASAR et al., 2007, p. 603).

Esta síndrome é uma rara anormalidade congênita, surgindo com uma frequência de 1 em 55.000 a 90.909 nascidos vivos. É uma das cinco síndromes de craniossinostose causadas por mutações de genes alelos do receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR2) (HOHOFF et al., 2007, p. 2).

O receptor do fator de crescimento do fibroblasto sinaliza uma via que está envolvida em uma variedade de processos fisiológicos e patológicos críticos. As mutações são responsáveis por muitos distúrbios esqueléticos, incluindo as síndromes de craniossinostose (IBRAHIMI et al., 2001, p. 7182).

A idade paterna avançada tem sido implicada em alterações genéticas e reprodutivas, incluindo diminuição da qualidade do sêmen, fertilidade reduzida, aumento na incidência de abortamentos espontâneos, doenças autossômicas dominantes, como a acondroplasia e síndrome de Apert, e doenças de complexa etiologia como a esquizofrenia. Entretanto, o mecanismo de dependência da idade paterna em relação à transmissão de defeitos genéticos é pouco entendido (WYROBEC et al, 2005, p. 9604-5).

Muitas outras anomalias estão associadas à síndrome de Apert, como as dos sistemas nervoso central, cardiovascular e urogenital, além de anormalidades dermatológicas. A herança é autossômica dominante e na maioria dos casos representa novas mutações que são exclusivamente de origem paterna (FANGANIELLO et al., 2007, p. 422-3).

Existem propostas de suporte genético ao tratamento clínico. Esta síndrome demanda tratamento precoce, no entanto, o tratamento cirúrgico não previne a deficiência mental. Pode haver deficiência mental, mas também há registros de casos de inteligência normal. A incidência de deficiência mental é desconhecida (SIASCA et al., 2001, p. 342-3).

O estudo de casos tem sido de fundamental importância para o conhecimento da apresentação da síndrome de Apert e, conseqüentemente, a implementação de tratamento para melhora do prognóstico dos portadores da mesma.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Geral

Relatar dois casos clínicos de Síndrome de Apert atendidos no Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Infantil Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS) e revisar a literatura para a comparação dos achados.

1.1.2 Específicos

- Conhecer o comportamento e a evolução clínica dos casos;
- Comparar os dados obtidos com os já documentados na literatura médica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONCEITO

Os ossos são formados por um de dois tipos de processos de ossificação, sendo as formações ósseas intramembranosa ou endocondral. O neurocrânio é composto por ossos membranosos que são formados por ossificação direta, e as suturas entre eles compreendem superfícies osteogênicas separadas por células mesenquimais. Este processo de desenvolvimento difere da formação óssea endocondral na base do crânio e ossos longos (WANG et al., 2005, p. 3537-8).

As suturas cranianas aparecem em aproximadamente 18 semanas de gestação e permanecem abertas ao nascimento para acompanhar o crescimento encefálico. A condição mais severa envolvendo desenvolvimento anormal de suturas e crescimento do crânio é a Síndrome de Apert. Ao nascimento estão presentes a linha média patente com defeito de suturas metópica e sagital, e sinostose (fusão prematura) da sutura coronal. Durante a infância, as suturas sagital e lambdóide se fundem (WANG et al., 2005, p. 3537-8).

Trata-se de uma severa anomalia autossômica dominante caracterizada por craniossinostose e sindactilia bilateral de ossos de mãos e pés. Uma variedade de outras malformações ocorrem em menor frequência, incluindo pele, ossos, cérebro e outros órgãos internos. Está associada com mutações de genes do receptor do fator de crescimento do fibroblasto 2 (FGFR 2). Os casos esporádicos da síndrome estão associados à idade paterna avançada (OLDRIDGE et al., 1999, p. 446; VERMA e DRAZNIN, 2007, p. 1).

2.2 BREVE HISTÓRICO

Em 1906, o físico francês Eugene Apert publicou um relato de nove casos sobre a doença conhecida como Síndrome de Apert ou acrocefalossindactilia tipo I, que é uma disostose craniofacial de caráter autossômico dominante, caracterizada pelo fechamento prematuro das suturas cranianas e sindactilia dos dedos das mãos e pés, formando uma aparência típica (SALES et al, 2005, p. 38).

A Síndrome de Apert foi primeiramente descrita por Wheaton em 1894. Ele descreveu a tríade de craniossinostose, sindactilia e hipoplasia maxilar. Apesar da síndrome ser conhecida como uma herança de apresentação autossômica dominante, a maioria dos casos é esporádica. Algumas investigações concluem que 4,5% das craniossinostoses representam esta doença (VERMA e DRAZNIN, 2007, p. 1).

Em 1920 Park e Powers escreveram uma excelente monografia sobre esta doença. Em 1960, Blanck registrou um total de 150 casos publicados (CIASCA et al, 2001, p. 342).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A síndrome de Apert é um defeito genético e faz parte das 6.000 síndromes genéticas conhecidas. Pode ser herdada de um dos pais (que tenha Apert) ou como resultado de uma nova mutação no nível dos cromossomos do indivíduo. Ocorre em aproximadamente 1 em cada 160.000 a 200.000 nascimentos (CAMACHO, MENDONÇA e NEVES, 2005, p. 2).

Em estudo mais recente, Hohoff et al (2007, p. 2), declaram que a síndrome de Apert é uma rara anormalidade congênita, surgindo com uma freqüência de 1 em 55.000 a 90.909 nascidos vivos.

Sales et al (2005, p. 38) informa incidência significativamente maior, sendo de aproximadamente 1: 50.000 nascidos, podendo, portanto, ser considerada um aspecto desprovido de consenso, ou até mesmo de estimativas fidedignas. A maioria dos casos ocorre aleatoriamente, correspondendo a 45% de todos os casos deacrocefalosindactilia.

Os sexos são afetados com igual severidade e raros exemplos de transmissão vertical são consistentes com herança autossômica dominante. Embora a maioria dos casos resulte de novas mutações, com um efeito da idade paterna (SLANEY et al, 1996, p. 923).

2.4 ETIOPATOGENIA

O desenvolvimento primordial do crânio envolve processos fundamentais caracterizados por crescimento, morfogênese, diferenciação celular e formação de padrão celular. A interação entre componentes da matriz extracelular, fatores de crescimento e tecidos embrionários induz vias de diferenciação celular e efeitos indutivos. Durante o desenvolvimento do crânio, eventos osteogênicos são caracterizados pela deposição contínua de matriz óssea e pela reabsorção da matriz óssea calcificada devido à modificação da curvatura dos ossos durante o crescimento. Nas anomalias de formação do crânio, é possível que a prematura e persistente ossificação de suturas fetais iniciem a sinostose antes que as suturas tornem-se completamente desenvolvidas. (CARINCI, BECCHETTI e BODO, 2000, p. 715)

2.4.1 Fator de crescimento de fibroblasto

Mutações nos receptores do fator de crescimento de fibroblastos humanos têm sido identificadas como a causa de síndromes de craniossinostose, como Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss, Apert, Beare-Stevenson e Muenke. Com raras exceções, a síndrome de Apert é causada por uma de duas mutações deletérias no gene FGFR2. (TANIMOTO et al, 2004, p. 45926)

FGFRs são receptores transmembrana de proteínas tirosinoquinase que contém um sítio ligante extracelular, outro sítio transmembrana, e outro domínio tirosinoquinase intracelular. A região extracelular, que contém duas ou três regiões Ig-like, é importante para a ligação do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e a subsequente dimerização e ativação de receptores. As mutações que causam as síndromes de craniossinostose são encontradas em três das quatro famílias de receptores de fatores de crescimento de fibroblastos (FGFR1, 2 e 3). FGFR2 é o mais frequentemente afetado com várias mutações localizadas no terceiro sítio Ig-like ou próximo a ele, ou ainda na sequência semelhante os sítios Ig-like II e III. (YU et al., 2000, p. 14536).

Essas mutações estão presentes em isoformas de junção mesenquimal “FGFR2c” e epitelial “FGFR2b”, e ambos envolvem substituições de cadeias de aminoácidos, os quais podem alterar a orientação dos sítios de ligação helicoidal deste receptor. Outra destas mudanças comanda o aumento da afinidade de ligação do FGFR2 e diminuição da especificidade. A ativação de FGFR por FGF pode induzir processos celulares diferentes, como diferenciação, proliferação, migração, e apoptose pela ativação de diversas vias intracelulares. O contexto celular e a natureza da célula são fatores de grande importância que determinam as consequências da estimulação de receptores (FANGANIELLO et al., 2007, p. 422-3).

A craniossinostose bicoronal severa é associada com mutações em pontos S252W ou P253R na região de ligação entre o segundo e o terceiro sítio Ig extracelular. Estas mutações nos FGFR2 comandam as funções pela ativação do receptor. Nas mutações presentes na síndrome foram observadas a indução de variadas alterações na proliferação celular e diferenciação de osteoblastos. Os osteoblastos mutantes mostram proliferação reduzida (mutação P253R) ou normal (mutação S252W) quando comparadas com as células controle, e uma marcada diferenciação fenotípica caracterizada pelo aumento da expressão de proteínas na matriz óssea e mineralização associada com a ativação de proteína cinase C (LEMONNIER et al., 2001, p. 1833).

Girisha et al (2006, p. 734) investigaram as mutações presentes em dois casos que foram relatados em seu estudo. Foi realizada análise através de reação em cadeia de polimerase (PCR), seguida de verificação de polimorfismos de fragmentos. Ambos os casos foram heterozigotos para mutação S252W. A mutação foi confirmada pela seqüência bidirecional da PCR.

A sinalização do FGFR2 na síndrome de Apert não pode ser explicada unicamente pela interação observada entre o receptor mutante e FGF2. Por exemplo, FGF7 promove mutação na sinalização de FGFR2 (S252W), mas a afinidade de ligação entre FGF7 e FGFR2c mutante é insignificante, possivelmente porque essa interação é mediada por glicosaminoglicanos (GAGs) específicos. A severidade do fenótipo varia entre os pacientes portadores da síndrome de Apert, embora eles carreguem a mesma mutação em FGFR2 (S252W). Além disso,

somente alguns tecidos e órgãos são afetados durante o desenvolvimento e a idade adulta. Isto pode ser devido à disponibilidade ligante e à modificação da atividade por seqüências específicas de GAGs. A inibição ou ativação de FGFR (S252W) por específica combinação de FGFs e GAGs reflete a complexidade desta sinalização. O estudo da regulação da sinalização FGF/FGFR por GAGs é ainda incipiente, apesar de sua importância (MCDOWELL et al., 2006, p. 6924; 6930).

2.4.2 A idade paterna

O efeito da idade paterna pela origem de mutações exclusivas tem sido relatado na síndrome de Apert. A incidência esporádica desta síndrome aumenta exponencialmente com a idade paterna. Esta relação deve-se ao aumento de mutações na espermatogênese, seleção de espermatozóide com mutações e efeito sobre células específicas que estão associados proporcionalmente com a idade do pai (GLASER et al., 2003, p. 939; 945-6).

Através do estudo de sêmem de 97 homens, Wyrobek et al (2005, p. 9604-5) concluíram estar bem estabelecido o fato de que a acondroplasia e a síndrome de Apert estão fortemente relacionados com a idade paterna, sendo os casos esporádicos de origem paterna.

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome de Apert, também conhecida como acrocefalosindactília, é uma doença congênita rara descrita em 1906. É caracterizada por craniossinostose, malformações faciais e sindactilia simétrica. Retardo mental é comum, mas não invariável, e sua severidade pode não ser visível. Estes pacientes podem ter proeminência frontal, palato estreito e unhas alongadas, curtas ou fundidas (MUKHOPADHYAY e MUKHERJEE, 2004, p. 105).

Craniossinostose é a ossificação prematura de uma ou mais suturas de ossos planos no desenvolvimento do crânio, constituindo um defeito da programação morfogenética craniana. Resulta em um amplo espectro de anomalias craniofaciais, incluindo formato anormal da cabeça, protusão de olhos e hipodesenvolvimento

facial. O tratamento cirúrgico da craniossinostose é freqüentemente necessário para atenuar as deformidades cranianas; no entanto, a maioria dos casos de craniotomia reconstrutiva é também direcionada à prevenção de conseqüências mais severas, tais como o aumento da pressão intracraniana e apnéia obstrutiva (FRAGALE, 1999, p. 1465).

A característica sindactilia simétrica das quatro extremidades envolve, no mínimo, o segundo, terceiro e quarto dedos em uma massa digital com fusão de ossos e tecidos moles. Em casos severos, todos os dedos estão fundidos, com a palma profundamente côncava em forma de copo. A planta está vertida de forma que a sustentação do peso é transferida da superfície plantar medial para a lateral. Pode haver associação de sinoníquia de mãos (PARK et al, 1995, p. 321).

A fusão dos dedos das mãos e dos pés, simultaneamente com os problemas craniofaciais, são o que realmente caracterizam a Síndrome de Apert e a distingue de outras síndromes similares. Esta condição de fusão é chamada sindactilia. Ela sempre envolve fusão de tecidos moles do primeiro, médio e dedo anular, e freqüentemente existe fusão de seus ossos. O polegar pode estar em fusão dentro da mão ou pode estar livre. Existem 3 tipos de configurações de mãos associadas com a Síndrome de Apert (**Figura 1**): classe I - envolve fusão dos dedos 2, 3 e 4 estando os dedos 1 e 5 separados; classe II - envolve fusão dos dedos 2, 3, 4 e 5 com o dedo 1 separado; classe III - envolve completa fusão de todos os dedos (MOISÉS CUNHA E A SÍNDROME DE APERT, 2001).



Figura 1: Tipos de sindactilia.

Fonte: SOS Mão Recife.

Bellgere, Harris e Pruzansky (1981, p. 593-7), em estudo prospectivo realizado com 10 pacientes portadores de Apert durante períodos que variaram entre 2 e 22 anos, demonstraram que esta doença é responsável por displasia progressiva. Foram observadas, por controle radiológico, fusões de pequenos ossos, subluxações e anquilose de articulações e limitação de movimentos, que aumentaram com a idade.

As manifestações faciais típicas incluem hipertelorismo, abaixamento do ângulo palpebral, depressão de septo nasal e malformações orais. Muitos outros caracteres podem ser encontrados, como limitação de movimentos, encurtamento de úmero, defeitos cardíacos congênitos, anomalias urogenitais, acometimento de trato respiratório e gastrintestinal, manifestações dermatológicas e associação de malformações do sistema nervoso central (PARK et al, 1995, p. 321).

Os defeitos do sistema nervosa central englobam ventriculomegalia, hidrocefalia, macrocefalia, agenesia de corpo caloso e anormalidades de estruturas límbicas associadas. Gupta e Popli (1995, p. 307) descrevem o caso de um paciente portador de síndrome de Apert, 19 anos de idade que manifestou psicose de corpo caloso, apresentando fala desarticulada e humor disfórico, com afeto restrito. O processo de pensamento estava orientado por metas, sem perda de associações. A psicose foi notada na fuga de idéias de referência, ceticismo exacerbado e alucinações auditivas que ordenavam que cometesse suicídio. Não havia manifesto evidente de ilusões. Obteve a negativa pontuação 29 de 30 no Mini Mental Status Examination. Seu juízo crítico estava limitado. Alguns estudos relatam também hipoplasia ou ausência de septo pelúcido, hipoplasia de nervo óptico, displasia hipocampal e cortical (TIWARI, 2007, p. 64).

Patton et al (1988, p. 164-7) acompanharam 29 portadores de síndrome de Apert durante 28 anos, com o objetivo de investigar seu desenvolvimento intelectual através do registro de informações sobre inteligência, educação e atividades, utilizando o coeficiente de inteligência (CI) como parâmetro. Foram estudados pacientes de 8 a 35 anos. Verificou-se inteligência normal ou limítrofe em 14 pacientes (CI maior que 70), retardo leve em nove (CI entre 50 e 70), quatro com moderado retardo (CI menor que 50), e dois pacientes com severo retardo (CI menor

que 35). Seis pacientes, entre os sete pertencentes ao primeiro grupo que obtiveram formação escolar, foram empregados em tempo integral ou em treinamento vocacional.

Os distúrbios de motilidade ocular ocorrem freqüentemente na síndrome de Apert, podendo ser observado em 45 a 78% dos pacientes. A hiperatividade do músculo oblíquo inferior e a discreta redução da atividade do músculo oblíquo superior ocorrem freqüentemente. Foi sugerido que estas anomalias de motilidade resultam de limitações mecânicas do globo secundárias à malformação óssea da órbita (MARGOLIS; PACHTER; BREININ, 1977, p. 683).

A perda auditiva é reconhecida como uma manifestação da síndrome de Apert. Relatos isolados ou de poucos casos têm mostrado alta proporção de pacientes com perda auditiva congênita, devido à fixação ossicular em cadeia. No entanto, outros estudos mais recentes revelam que a otite média secretora é a principal causa de perda auditiva na síndrome, afetando quase todos e tende a persistir na idade adulta. Pelo menos 56% desenvolvem perda auditiva adquirida entre 10 e 20 anos de vida como consequência da secreção. Tende a ser leve a moderada, afetando predominantemente baixas freqüências. A incidência de perda auditiva congênita é baixa (3 – 6%) (RAJENDEKUMAR, BAMIOU e SIRIMANNA, 2005, p. 592-3).

Obstrução de vias aéreas é freqüentemente observada em pacientes com síndromes de craniossinostose severa. As causas da obstrução são hipoplasia de face inferior, hipertrofia de amígdalas e adenóide, atresia de coanas e obstrução de vias respiratórias inferiores. Pacientes com Apert têm mandíbula de tamanho normal, e a intubação traqueal não é difícil. A intubação nasal não é contra-indicada, mas pode ser necessário o uso de tubos menores. Crianças com esta síndrome podem apresentar distúrbios respiratórios inferiores pela rigidez ou fusão vertical de anéis traqueais, e dificuldade de movimentação de secreções, cujo acúmulo provoca sintomas respiratórios durante anestesia (BASAR et al., 2007, p. 603).

São descritas algumas manifestações dermatológicas. A associação entre Apert e a acne vulgar foi descrita primeiramente em 1970. A acne vulgar parece

afetar apenas pequena proporção de pacientes, e a seborréia pode ser característica consistente na síndrome (ATHERTON, REBELLOO e WELLS, 1976, p. 518).

2.6 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento destes pacientes é feito por ordem multidisciplinar. O planejamento cirúrgico deve ser feito em etapas, onde a craniotomia com objetivo de descompressão cerebral deve ser realizada na infância. O avanço do terço médio melhora o fluxo aéreo-nasal, pode ser feita na puberdade, e finalmente a cirurgia ortognática, que melhoraria a oclusão e estética, pode ser planejada para a adolescência (CARNEIRO et al, 2008, p. 640).

O tratamento cirúrgico tem como alvo minimizar os efeitos deletérios da hipertensão intracraniana. A ascensão fronto-orbital, técnica cirúrgica usualmente usada, aumenta o volume intracranial e melhora a disposição das estruturas encefálicas previamente deformadas pelo crânio encurtado. A abordagem cirúrgica das alterações de crânio e face diminui os efeitos sobre estruturas nervosas, favorecendo o crescimento cranioencefálico harmonioso, minimizando a deficiência cognitiva. O período ideal para intervenção cirúrgica é controverso, mas a tendência é que seja efetuada cedo, antes do primeiro ano de vida. A cirurgia propõe o remodelamento do crânio, melhorando e direcionando o crescimento vetorial craniano, melhorando condições respiratórias e o aspecto estético do paciente (YACUBIAN-FERNANDES et al., 2004, p. 117).

O procedimento combina aproximação intracranial e extracranial para manipulação simultânea de crânio, órbita e maxilar, como em alguns casos de Apert e na maioria das síndromes com severa assimetria. O manejo inclui exposição extensiva subperiosteal com a elevação periosteal. O periosteio é exposto da borda orbital posteriormente até 1 cm da fissura orbital superior. A craniotomia é imperativa para o tratamento, e o acompanhamento multidisciplinar necessário ao seguimento (MUNRO et al., 1975, p. 533; HOSALKAR et al., 2008).

Na sindactilia, a cirurgia é usada para separar os dedos e obter o mais alto grau de funcionalidade e pode ou não resultar em 5 dedos em cada mão. Isto varia de acordo com o grau de má formação. Os dedos dos pés são afetados de modo igual, mas a cirurgia só é recomendada em casos em que a habilidade de andar esteja prejudicada (MOISÉS CUNHA E A SÍNDROME DE APERT, 2001).

O ideal é que o tratamento se inicie logo após o nascimento, através de um diagnóstico correto, identificando as necessidades individuais da criança. Uma aproximação multidisciplinar é adequada envolvendo geneticista, cirurgia buco-maxilo-facial, neurologia, fonoaudiologia, ortodontia, psicologia, fisioterapia. A equipe é usada pelos médicos para determinar o melhor plano de correção das deficiências da criança (MOISÉS CUNHA E A SÍNDROME DE APERT, 2001).

2.7 SERVIÇO CAMINHAR

O Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Infantil Caminhar foi criado em outubro de 2002 para atender parte da demanda gerada com o Programa de Vigilância do Desenvolvimento Infantil em Belém. Constitui-se num pólo de atendimento para crianças com transtornos do desenvolvimento. O Serviço localiza-se no HUBFS, e o Ambulatório de Genética faz parte deste Serviço. Este ambulatório recebe crianças com suspeita de síndromes genéticas, realiza diagnóstico e encaminha os pacientes para tratamento multidisciplinar e outras especialidades para investigação de co-morbidades, se necessário. O Serviço Caminhar funciona com a parceria da SESMA, e possui mais de 1000 crianças matriculadas.

O HUBFS, como instituição de ensino, recebe alunos de graduação e pós-graduação da área de saúde. O Serviço Caminhar, especificamente, recebe alunos dos cursos de Medicina, Psicologia, Serviço Social e Nutrição da Universidade Federal do Pará, além de ser um setor da Residência Médica em Pediatria da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), sendo um pólo de capacitação em saúde.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TIPO DE PESQUISA

Foi desenvolvido um estudo individual, observacional, longitudinal descritivo, através do relato de caso de dois pacientes portadores da síndrome de Apert atendidos no Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Infantil Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza.

3.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada a partir da consulta e análise dos prontuários dos pacientes, onde constam informações de consultas ambulatoriais, além de exames diagnósticos e complementares.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Atendendo às diretrizes e normas regulamentadoras contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas com seres humanos, o anteprojeto foi devidamente submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e autorização para fotografias pelos responsáveis dos pacientes estudados. Foi obtido parecer favorável, sob protocolo n° 222/2008. O acesso aos prontuários foi autorizado mediante avaliação e liberação da Coordenação de Pesquisa e Pós-Graduação do HUBFS. As documentações encontram-se em anexo.

4. RELATO DE CASO

4.1 CASO 1

4.1.1 Identificação

Paciente A.M.M.M., 9 anos, sexo feminino, ensino fundamental incompleto, residente e procedente de Belém, Pará, Brasil. Idade da mãe: 21 anos; idade do pai: 22 anos.

4.1.2 Queixa principal

Deformidades em cabeça, mãos e pés.

Foi encaminhada da Unidade de Referência Materno-Infantil e Adolescência ao Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Infantil Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza para avaliação por alteração fenotípica.

4.1.3 História da doença atual

Recebe acompanhamento desde o 7º dia de vida pela presença de sindactilia de mãos e pés e polidactilia de pés, e craniossinostose. A avaliação clínica especializada diagnosticou Síndrome de Apert.

4.1.4 Antecedentes de parto, gestação e nascimento

A mãe teve uma gestação anterior, com abortamento provocado. Realizou pré-natal completo, desde o segundo mês de gestação. Não fez uso de abortivos, tendo desenvolvimento gestacional adequado, sem intercorrências. Realizou ultrassonografia obstétrica, que não revelou alterações. Nasceu de parto cesáreo a termo, pesando 4.100 g e com 53 cm de estatura. Chorou ao nascer. Não apresentou cianose ou icterícia, e não necessitou de manobras de reanimação. Foi percebida desde já a presença de anomalia congênita. Não foi amamentada.

4.1.5 Antecedentes mórbidos pessoais

A partir dos seis meses, apresentou asma com crises de intervalos mensais a semestrais até os 4 anos. Tem episódios de infecção de vias respiratórias recorrentes, tendo sofrido pneumonia com derrame pleural aos 2 anos de idade. Foi submetida a duas hernioplastias umbilicais. Realizou cirurgia para correção de deformidades de mãos e pés há cerca de 2 anos.

4.1.6 Antecedentes mórbidos familiares

Não há consagüinidade entre os pais e há uma tia portadora de síndrome de Down. Não foi relatado nenhum caso de qualquer outra síndrome genética na família.

4.1.7 Desenvolvimento

Sustentou a cabeça aos 4 meses, exibia sorriso social no 1º mês, sentou sem apoio aos 6 meses, andou sem apoio aos 13 meses. Primeiras palavras aos 9 meses. Seu desenvolvimento motor é normal, com equilíbrio prejudicado por deformidades nos pés. Linguagem e comportamento são normais, apresentando apenas fala nasalizada. Tem boa interação com a família e crianças da mesma idade. É semidependente nas atividades da vida diária. Freqüenta escola regular com deficiência de aprendizagem, estando atrasado em relação à sua idade. Não lê e escreve com dificuldade.

4.1.8 Exame físico

Paciente consciente, orientada no tempo e no espaço, sobrepeso, fásces típica, deformidade craniana, eupnéica, pele e mucosas normocoradas e hidratadas, acianótica, anictérica e afebril ao toque.

Pele de cor, brilho, oleosidade e elasticidade normais. Anexos sem alterações.

Ausência de linfadenopatias.

Hipertelorismo, escoliose torácica, baixa implantação de orelhas e prega epicântica.

Sistema respiratório: inspeção, palpação, percussão e ausculta sem alterações.

Sistema cardiovascular: bulhas normofonéticas, rítmicas, em dois tempos, sem sopros.

Abdome plano globoso, normotenso, ruídos hidroaéreos presentes, indolor à palpação superficial e profunda, sem abaulamentos ou retrações, sem visceromegalias.

Genitourinário: sem alterações.

Extremidades: bradidactilia de mãos e sindactilia de pés.



Figuras 2, 3 e 4: Paciente A.M.M.M. Imagens evidenciando hérnia umbilical, sindactilia e deformidade craniana.

Fonte: Arquivo pessoal, cedidas mediante autorização.

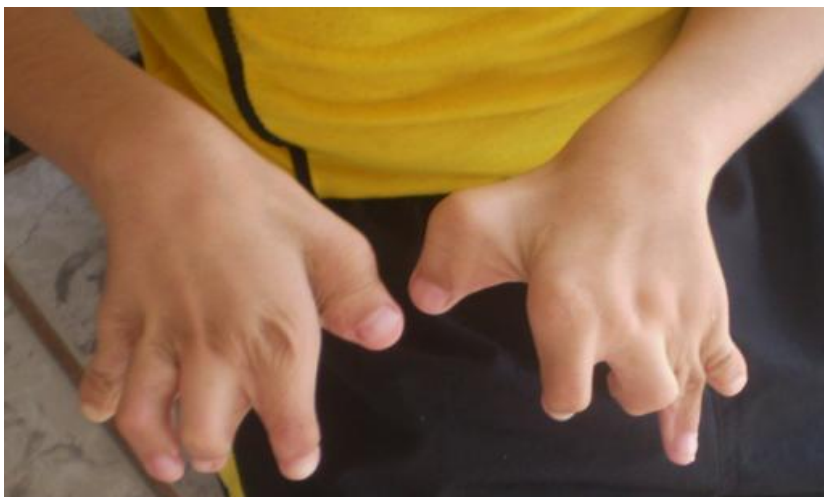


Figura 5: Paciente A.M.M.M. Mãos após cirurgia de correção de sindactilia.

Fonte: Avaliação clínica.



Figura 6: Paciente A.M.M.M. Sindactilia de pés.

Fonte: Avaliação clínica.



Figura 7: Paciente A.M.M.M. Estado atual.

Fonte: Avaliação clínica.

4.1.9 Seguimento

Houve melhora do manuseio de objetos com a liberação de sindactilia de mãos. Realiza acompanhamento fonoaudiológico, psicológico e com terapeuta ocupacional. Recebe assistência neuropediátrica por déficit de atenção e prováveis distúrbio paroxístico e crises de ausência, segundo eletroencefalograma realizado. Além disso, realiza tratamento no Hospital Sarah Kubitschek em São Luís,

Maranhão, Brasil. Fez uso de Ácido Valpróico, que não pode ser mantido por intolerância à fórmula do mesmo.

4.2 CASO 2

4.2.1 Identificação

Paciente C.A.J.L., 6 meses, sexo masculino, residente e procedente de Parauapebas, Pará, Brasil. Idade da mãe: 26 anos; idade do pai: 29 anos.

4.2.2 Queixa principal

Cabeça grande.

Alterações fenotípicas: deformação craniana e sindactilia de mãos e pés.

4.2.3 História da doença atual

Mãe relata que desde o nascimento foram observadas sindactilia de mãos e pés e craniossinostose. Após o nascimento permaneceu internado por 16 dias na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará para investigação de alterações. Foi encaminhado ao Serviço de Crescimento e Desenvolvimento Infantil Caminhar do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza para avaliação de alteração fenotípica, sendo diagnosticada síndrome de Apert aos 21 dias de vida.

4.2.4 Antecedentes de parto, gestação e nascimento

A mãe não teve outras gestações. A gestação foi planejada. Realizou pré-natal completo com mais de 10 consultas, desde o primeiro mês de gestação. Não fez uso de abortivos, bem como qualquer outra medicação. Realizou sorologias necessárias na gravidez e ultrassonografia obstétrica, que não revelaram alterações. Exceção feita ao polidrâmnio detectado no 6º mês gestacional. Nasceu de parto cesáreo a termo, pesando 3.330 g e com 48 cm de estatura. Chorou ao nascer. Não

apresentou cianose ou icterícia. Teve desconforto respiratório ao nascer. Necessitou de suporte de oxigênio. Foi percebida desde já a presença de anomalia congênita. Foi alimentado por sonda nasogástrica até o sexto dia, quando iniciou o aleitamento materno.

4.2.5 Antecedentes mórbidos pessoais

Episódios recorrentes de infecção de vias aéreas superiores. Nega outros antecedentes mórbidos pessoais.

4.2.6 Antecedentes mórbidos familiares

Não há consaguinidade entre os pais. Avô paterno, diabético e hipertenso, teve episódio de acidente vascular cerebral. Avô materno hipertenso. Não foi relatado nenhum caso de qualquer síndrome genética na família.

4.2.7 Desenvolvimento

O lactente não alcançou marcos do desenvolvimento.

4.2.8 Exame físico

Paciente calmo, fâscies típica, deformidade craniana, eupnéico, pele e mucosas normocoradas e hidratadas, acianótico, anictérico e afebril ao toque.

Pele de cor, brilho, oleosidade e elasticidade normais. Anexos sem alterações.

Ausência de linfadenopatias.

Hipertelorismo, fenda palatina e baixa implantação de orelhas.

Sistema respiratório: inspeção, palpação e percussão sem alterações. Ruídos de transmissão à ausculta.

Sistema cardiovascular: bulhas normofonéticas, rítmicas, em dois tempos, sem sopros.

Abdome plano globoso, normotenso, ruídos hidroaéreos presentes, indolor à palpação superficial e profunda, sem abaulamentos ou retrações, sem visceromegalias.

Genitourinário: sem alterações.

Extremidades: sindactilia de mãos e pés.



Figuras 8 e 9: Paciente C.A.J.L. Imagens evidenciando sindactilia e deformidade craniana.

Fonte: Arquivo pessoal, cedidas mediante autorização.



Figura 10: Paciente C.A.J.L. Imagem evidenciando sindactilia e deformidade craniana.

Fonte: Arquivo pessoal, cedidas mediante autorização.



Figura 11: Paciente C.A.J.L. Imagem evidenciando sindactilia.

Fonte: Arquivo pessoal, cedidas mediante autorização.

4.2.9 Exames complementares

- Teste do pezinho: sem alterações;
- Teste da orelhinha: sem alterações;
- Teste do olhinho: sem alterações;
- Ecocardiograma: sem alterações;
- Ultrassonografia transfontanelar: sem alterações;
- Ultrassonografia de vias urinárias: sem alterações;
- Tomografia computadorizada de seios da face: retardo de desenvolvimento dos seios da face, não sendo observado sinais de pneumatização. O crânio mostra-se assimétrico, compatível com cranioestenose. As fossas nasais apresentam-se com aspecto normal, não se identificando alterações dos complexos óstio-meatais. Septo nasal bem centrado;
- Tomografia computadorizada de crânio sem contraste: alterações na morfologia da calota craniana, determinadas por fechamento precoce da sutura coronária, configurando braquicefalia. Ampliação de fontanelas anterior e posterior, assim como o da sutura sagital, estabelecendo ampla comunicação entre as referidas. Ampliação de suturas lambdóide, parietomastóideia, têmporoescamosa e esfenoparietal à esquerda. Parênquima cerebral sem alterações significativas em morfologia e coeficiente de atenuação. Cerebelo e tronco cerebral sem anormalidades. Cavidades ventriculares de forma, contornos e dimensões normais. Cisternas nasais anatômicas. Região selar e paraselar sem alterações. Linha mediana centrada.

4.2.10 Seguimento

O paciente recebeu atendimento fisioterápico na Unidade de Referência Materno-Infantil e Adolescência (URE-MIA). Foi avaliado pela Neuropediatria do Serviço Caminhar, e então encaminhado para o Serviço de Neurocirurgia do Hospital Ofir Loyola (HOL), onde foi indicada cranioplastia para correção de craniossinostose complexa. Admitido na internação deste serviço em 10 de abril de 2008,

desenvolveu quadro de infecção de vias aéreas superiores, recebendo tratamento clínico e fisioterapia respiratória. O ato cirúrgico ocorreu em 16 de maio de 2008, sendo realizada craniotomia e craniectomia de 3 cm em nível de sutura coronária, além de craniectomia de fossa do esfenoide. Procedeu-se avanço de suturas e osteossíntese. Durante o ato cirúrgico, o paciente apresentou instabilidade hemodinâmica, evoluindo com oscilação da frequência cardíaca e hipotensão. Recebeu hemoderivados e drogas vasoativas, sem sucesso, cursando com atividade elétrica sem pulso (AESP). Não houve resposta satisfatória às manobras de reanimação. Foi encaminhado ao centro de terapia intensiva (CTI), estando intubado, em AESP e ausência de reação pupilar. No CTI evoluiu com arritmia e taquicardia. Teve parada cardiorrespiratória que não respondeu às manobras de reanimação, indo a óbito às 14:30 da mesma data.

5. DISCUSSÃO

A craniossinostose pode ocorrer isoladamente ou como componente de um grande número de síndromes. Aacrocefalosindactilia compreende um grupo de desordens hereditárias caracterizadas pela fusão prematura de suturas cranianas em associação com anormalidades distais em extremidades (YOUNG e HARPER, 1982, p. 286).

Os casos relatados condizem com a literatura científica vigente, no que se refere às principais características, evidenciadas em vários estudos, como afirmam Mukhopadhyay e Mukherjee (2004, p. 105), é caracterizada por craniossinostose, malformações faciais e sindactilia simétrica. Craniossinostose e sindactilia de mãos e pés são as manifestações mais comuns e características.

A deformidade do palato apresentada no caso 2 é referida por Slaney et al (1996, p. 932), quando citam outras malformações que ocorrem em menor freqüência. Revisando estudos anteriores, afirmam que fenda palatina ou úvula bífida foram encontradas em 76% de 75 pacientes estudados; fusão de vértebras cervicais, especialmente no nível de C5-C6, foi observada em 68% de 68 pacientes estudados. Em um trabalho com 136 pacientes, valores mínimos foram estimados para a prevalência de defeitos cardiovasculares (10%), e anomalias genitourinárias (9,6%), com deformidades gastrointestinais e respiratórias ocorrendo em menor prevalência (1,5% cada).

Carinci et al (2002, p. 638), citam, entre outras deformidades, tais como exoftalmia, distopias oculares, deformidades no nariz e boca, o hipertelorismo, manifestado pelos pacientes estudados.

Apesar da síndrome de Apert ter uma maior ocorrência em casos de idade paterna avançada, no caso que relatamos os pais são jovens, sadios e não consanguíneos. O uso de bebida alcoólica no pré-natal não têm relação com o desenvolvimento da síndrome nesse caso, pois se trata de uma doença monogênica, de aparecimento no período da fecundação e não de causa ambiental.

O diagnóstico da síndrome de Apert é essencialmente clínico, sem necessidade de testes laboratoriais para confirmação. Estudos de investigação genética mostram que mais de 98% dos casos são resultantes de mutações no gene do receptor 2 do fator de crescimento do fibroblasto, mapeado no cromossoma 10q25-10q26 (LOMRI et al, 1998, p. 1310). Neste estudo, não foi possível realizar investigação genética, por falta de recursos disponíveis.

A craniossinostose pode ser vista em duas diferentes perspectivas: anatômica e genética. Quando o principal enfoque é a descrição clínica, crescimento e desenvolvimento, ou manejo cirúrgico, a perspectiva é anatômica. Neste contexto, é imprescindível o conhecimento das suturas envolvidas (COHEN, 1980, p. 507).

Neste sentido, o valor da tomografia computadorizada de crânio (TCC) na evolução de anormalidades craniofaciais está devidamente reconhecido na literatura médica. É um excelente método para detalhamento da anatomia óssea, o que tem estabelecido a TCC como modalidade radiológica de escolha na avaliação de características da craniossinostose em síndromes congênicas, como Apert e Crouzon, além de outras anormalidades craniofaciais (DARLING et al, 1994, p. 676-7).

Condizendo com este autor, a realização de TCC foi de fundamental importância no caso 2, para avaliação de deformidades e programação de intervenção cirúrgica.

Além disso, uma modalidade mais sofisticada, a TCC tridimensional, pode ser utilizado em associação à TCC bidimensional de rotina, na assistência e avaliação pré-operatória, acompanhamento e cuidado de crianças com anormalidades craniofaciais. Pode também ser usado em estágios pós-operatórios e em seguimentos de longo prazo em situações não cirúrgicas (DARLING et al, 1994, p. 676-7).

Ao longo dos anos têm sido propostas intervenções cirúrgicas em portadores de síndrome de Apert, para correção de anormalidades craniofaciais, principalmente. Lloyd (1975, p. 127-8) descreveu técnicas cirúrgicas na abordagem de pacientes

com hipertelorismo. Relata que desde 1971 crianças são acompanhadas para este fim, em um hospital pediátrico em Toronto, Canadá. Foi desenvolvido um mapa topográfico da face para programação exata da cirurgia e correção de defeitos presentes.

Poole et al (1985, p. 693) descreveram em seu estudo diversos tipos de craniossinostose, afirmando que a abordagem cirúrgica deve respeitar as peculiaridades de cada apresentação.

O procedimento cirúrgico, nestas condições, é direcionado ao alívio da elevação da pressão intracraniana e à viabilização, tanto quanto possível, de crescimento e desenvolvimento normal do crânio e cérebro na infância. Estes procedimentos requerem, geralmente, remoção de partes ósseas na fusão de suturas na abóbada e base do crânio, onde acessível, para alargamento de volume intracranial e correção de assimetria no crânio e órbita superior (POOLE et al, 1985, p. 693).

Portanto, o procedimento cirúrgico realizado no caso 2 para correção de craniossinostose complexa condiz com o preconizado na literatura científica.

A indicação precoce do tratamento cirúrgico no caso 2 segue recomendações evidenciadas em estudos como o de Yacubian-Fernandes et al (2004, p. 117), que afirmam que o período ideal para intervenção cirúrgica é controverso, mas a tendência é que seja efetuada cedo, antes do primeiro ano de vida. A cirurgia propõe o remodelamento do crânio, melhorando e direcionando o crescimento vetorial craniano, melhorando condições respiratórias e o aspecto estético do paciente.

Segundo Sales et al (2005, p. 39), a cirurgia para correção de sindactilia de mãos e pés deve ser postergada para que haja extensibilidade da pele entre os dedos, facilitando a correção cirúrgica. A sindactilia de mãos não impede a aquisição de movimentos como segurar um pente, uma colher, um lápis. A criança se adapta a essa condição e consegue realizar as atividades de vida diária. A sindactilia dos pés não impede nem altera a marcha. No caso 1, a criança não teve prejuízo da marcha

e a intervenção cirúrgica para correção de sindactilia de mãos mostrou melhora no manuseio de objetos, estando, portanto, em concordância com este estudo.

Um acompanhamento clínico cuidadoso pode reduzir o aparecimento de complicações, por isso a paciente do caso 1 que apresentamos é acompanhada pela equipe multidisciplinar do HUBFS, tendo sido também encaminhada para correção cirúrgica de sindactilia, com boa evolução. O paciente do caso 2 foi encaminhado ao tratamento cirúrgico necessário, indo, no entanto, a óbito.

6. CONCLUSÃO

Os casos apresentados foram diagnosticados até os seis meses de vida, permitindo as intervenções necessárias.

Os casos 1 e 2 diferenciam-se quanto à apresentação clínica da sindactilia, que no caso 1 era mais grave.

As condutas dos neuropediatras diferenciaram-se entre os casos 1 e 2. No caso 1 foi conservadora e no caso 2 foi indicada intervenção cirúrgica.

O acompanhamento multidisciplinar e a orientação da família possibilitou ao caso 1 uma boa evolução, com controle clínico e inserção social.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de grande importância o conhecimento da síndrome de Apert e de suas manifestações clínicas para que os profissionais da saúde estejam informados e preparados para lidar com tal situação. O diagnóstico é clínico, não havendo necessidade de exames laboratoriais para comprovação da etiologia, sendo possível um diagnóstico rápido e um tratamento adequado.

O aconselhamento genético deve ser também realizado para a família do paciente e é indicado nos casos semelhantes para orientar a família quanto aos fatos médicos que envolvem a síndrome de Apert como diagnóstico precoce, risco de recorrência, prognóstico, necessidade de exames, tratamento, acompanhamento por equipe multidisciplinar e ingresso em grupos de apoio. Neste estudo, o acompanhamento psicológico foi também de fundamental importância aos familiares do paciente do caso 2, dado o insucesso de seu tratamento, finalizado pelo óbito do mesmo.

REFERÊNCIAS

ATHERTON, D. J.; REBELLO, T.; WELLS, R. S. Apert's Syndrome with Severe Acne Vulgaris. **Proc. roy. Soc. Med.**, vol. 69, p. 518, jul. 1976.

BASAR, H. et al. An Intraoperative Unexpected Respiratory Problem in a Patient with Apert Syndrome. **Minerva Anesthesiol.**, vol. 73, n. 11, p. 603, nov. 2007.

BELGERE, N.; HARRIS, V.; PRUZANSKY, S. Progressive Bony Dysplasia in Apert Syndrome. **Pediatric Radiology**, vol. 139, p. 593-7, jun. 1981.

CARINCI, P.; BECCHETTI, E.; BODO, M. Role of the extracellular matrix and growth factors in skull morphogenesis and in the pathogenesis of craniosynostosis. **Int. J. Dev. Biol.**, vol. 44, p. 715, 2000.

CARINCI, F. et al. Expression Profiles of Craniosynostosis-Derived Fibroblasts. **Molecular Medicine** 8(10): 638–644, 2002.

CAMACHO, M.; MENDONÇA, M.; NEVES, S. Síndrome de Apert. 2005. Disponível em / <http://www.cienciaviva.pt/projectos/genoma2003/apert.pdf>.

CARNEIRO, G. V. S. et al . Síndrome de Apert: revisão de literatura e relato de um caso clínico. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 74, n. 4, 2008 .

CIASCA, Sylvia Maria et al . Neuropsychological and phonological evaluation in the Apert's syndrome: study of two cases. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 59, n. 2B, 2001 .

COHEN JR, M.M.Perspectives on craniosynostosis (Editorial Review). **West J Med** 132:507-513, 1980.

DARLING, C.F. et al. Three-dimensional computed tomography imaging in the evaluation of craniofacial abnormalities. **J Nati Med Assoc.** (86),p. 676-680, 1994.

FANGANIELLO, R. D. et al. Apert p.Ser252Trp Mutation in FGFR2 Alters Osteogenic Potential and Gene Expression of Cranial Periosteal Cells. **Mol Med**, vol. 13, p. 422-3, jul-ago. 2007.

FRAGALE, A. et al. Decreased Proliferation and Altered Differentiation in Osteoblasts from Genetically and Clinically Distinct Craniosynostotic Disorders. **American Journal of Pathology**, vol. 154, n. 5, p. 1465, mai. 1999.

GIRISHA, K. M. et al. S252W Mutation in Indian Patients of Apert Syndrome. **Indian Pediatrics**, vol. 43, p. 734, ago. 2006.

GLASER, R. L. et al. The Paternal-Age Effect in Apert Syndrome Is Due, in Part, to the Increased Frequency of Mutations in Sperm. **Am. J. Hum. Genet.**, vol. 73, p. 939, 945-6, jul. 2003.

GUPTA, S.; POPLI, A. Psychosis in Apert's Syndrome with Partial Agenesis of the Corpus Callosum. **J Psychiatry Neurosci**, vol. 20, n.4, p. 307, 1995.

HOHOFF, A. et al. The spectrum of Apert syndrome: phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery. **Head and Face Medicine**, vol. 3:10, p. 2, fev. 2007.

HOSALKAR, H. S. et al. Images in Medicine: Apert Syndrome. Disponível em <http://www.jpgmonline.com> acessado em 8 de junho de 2008.

IBRAHIMI, O. A. et al. Structural basis for fibroblast growth factor receptor 2 activation in Apert syndrome. **PNAS**, vol. 98, n. 13, p. 7182, jun. 2001.

LEMONNIER, J. et al. Increased Osteoblast Apoptosis in Apert Craniosynostosis: Role of Protein Kinase C and Interleukin-1. **American Journal of Pathology**, vol. 158, n. 5, p. 1833, mai. 2001.

LLOYD, L.A. Craniofacial reconstruction: ocular management of orbital hypertelorism. **Tr. Am. Ophth. Soc.** vol. LXXIII, p. 123-140, 1975.

LOMRI, A. et al. Increased Calvaria Cell Differentiation and Bone Matrix Formation Induced by Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Mutations in Apert Syndrome. **J. Clin. Invest.** Vol. 101, n° 6, p. 1310-7, 1998.

MARGOLIS, S.; PACHTER, B. R.; BREININ, G. M. Structural alterations of extraocular muscle associated with Apert's syndrome. **British Jourinial of Ophthalmology**, vol. 61, p. 683, 1977.

MCDOWELL, L. M. et al. Inhibition or Activation of Apert Syndrome FGFR2 (S252W) Signaling by Specific Glycosaminoglycans. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, n. 11, p. 6924–6930, mar. 2006.

MOISÉS CUNHA E A SÍNDROME DE APERT. O que é a síndrome de Apert, 2001. Disponível em: <http://moisesapertbr.br.tripod.com/moisesapertbr/id2.html>

MUKHOPADHYAY, A. K.; MUKHERJEE, D. Apert's syndrome. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, vol. 70, p. 105, 2004.

MUNRO, J.R. et al. Correction of severe facial deformity. **CMA Journal**, vol. 113, p. 533, set. 1975.

OLDRIDGE, M. et al. De Novo *Alu*-Element Insertions in *FGFR2* Identify a Distinct Pathological Basis for Apert Syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, vol. 64, p. 446, jan. 1999.

PARK, W. et al. Analysis of Phenotypic Features and FGFR2 Mutations in Apert Syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, vol. 57, p. 321, 1995.

PATTON, M. A. et al. Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. **Journal of Medical Genetics**, vol. 25, p. 164-7, 1988.

POOLE, M. et al. Plastic and reconstructive surgery: craniofacial surgery. **British Medical Journal**. Vol. 290, n° 2, p. 693-6, 1985.

RAJENDERKUMAR, D.; BAMIOU, D. E.; SIRIMANNA, T. Audiological profile in Apert syndrome. **Arch Dis Child**, vol. 90, p. 592–593, 2005.

SALES, S.C. et al. Síndrome de Apert – Relato de Caso. *Rev Pediatr Ceará*, vol. 6 (1), p. 37-40, 2005.

SIASCA, S. M. et al. Neuropsychological and Phonological Evaluation in the Apert's Syndrome. **Arq Neuropsiquiatr**, vol. 59(2-B), p. 342-3, 2001.

SLANEY, S.F. et al. Differential Effects of FGFR2 Mutations on Syndactyly and Cleft Palate in Apert Syndrome. **Am. J. Hum. Genet.** 58:923-932, 1996.

TANIMOTO, Y. et al. A Soluble Form of Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) with S252W Mutation Acts as an Efficient Inhibitor for the Enhanced Osteoblastic Differentiation Caused by FGFR2 Activation in Apert Syndrome. **The Journal of Biological Chemistry**, vol. 279, n. 44, p. 45926, out. 2004.

TIWARI, A. et al. Apert syndrome with septum pellucidum agenesis. **Singapore Med J**, vol. 48(2), p. 64, 2007.

VERMA, S.; DRAZNIN, M. Apert Syndrome. **Dermatology Online Journal**, vol. 11 (1): 15, 2007.

YACUBIAN-FERNANDES, A. et al. Apert Syndrome: Analysis of Associated Brain Malformations and Conformational Changes Determined by Surgical Treatment. **J. Neuroradiol.**, vol. 31, p. 117, 2004.

YACUBIAN-FERNANDES, A. et al. APERT SYNDROME: Factors involved in the cognitive development. **Arq Neuropsiquiatr**, vol. 63, n. 4, p. 963-4, 2005.

YOUNG, I.D.; HARPER, P.S. An unusual form of familial acrocephalosyndactyly. **Journal of Medical Genetics**, 19, 286-288, 1982.

YU, K. et al. Loss of fibroblast growth factor receptor 2 ligandbinding specificity in Apert syndrome. **PNAS**, vol. 97, n. 26, p. 14536, dez. 2000.

WANG, Y. et al. Abnormalities in cartilage and bone development in the Apert syndrome FGFR2+/S252W mouse. **Development and disease**, vol. 132 (15), p. 3537-8, mai. 2005.

WYROBEC, A. J. et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. **PNAS**, vol. 103, n. 25, p. 9604-5, jun. 2005.

APÊNDICE A

**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA MATERNO-INFANTIL II**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

PESQUISA: **SÍNDROME DE APERT – RELATO DE DOIS CASOS E REVISÃO DE LITERATURA**

Prezado Sr(a):

Seu filho foi selecionado para participar da pesquisa sobre **SÍNDROME DE APERT – RELATO DE DOIS CASOS E REVISÃO DE LITERATURA**. Esta pesquisa está sendo realizada por docente e discente do curso de medicina da Universidade Federal do Pará, como trabalho de conclusão de curso, e tem como objetivo descrever a apresentação desta doença no caso selecionado.

Com esse estudo, se buscará conhecer a apresentação da síndrome de Apert, bem como critérios utilizados para diagnóstico, exames e tratamento realizados, comparando com casos descritos na literatura.

Sua participação é de suma importância e consistirá em ser examinado pelo médico, bem como responder às perguntas do acadêmico envolvido no estudo, além de autorizar o uso do prontuário médico no relato. O formulário não é identificável e em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam identificação. Os dados serão analisados em conjunto, guardando assim o absoluto **sigilo das informações pessoais**. Queremos também deixar claro que a **participação é de seu livre-arbítrio, não havendo pagamento** pela mesma, podendo se **recusar a responder quaisquer perguntas**.

Após a conclusão da coleta de dados, os mesmos serão analisados e será elaborado um trabalho pelos autores da pesquisa, ao qual será feita a divulgação para o meio acadêmico e científico.

Em qualquer momento do estudo os responsáveis e familiares do paciente terão acesso ao pesquisador responsável e acadêmico envolvido, para esclarecimento de dúvidas. Caso não seja localizado o pesquisador responsável, poderão ser contatados os acadêmicos de medicina Lecidio da Silva Alencar (91) 32280449 / (91) 88642332 e Paula Jorgiane Leitão Cavalcante (91) 92016378.

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Isabel Cristina Neves de Souza - CRM 3015
Profa. Assistente II de Pediatria/UFPa
Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza(32017528)

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO:

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa e que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito que meu filho participe da pesquisa cooperando com as informações solicitadas.

Belém, ____ / ____ / ____.

Assinatura do responsável



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA
DIRETORIA ACADÊMICA – DAC

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA FOTOGRAFIAS
(crianças ou dependentes)**

Eu, _____,
CPF _____, RG _____,
residente à _____,
na qualidade de responsável pelo (a) paciente

_____, prontuário _____, através do presente termo, depois de conhecer e
entender os objetivos e procedimentos que serão adotados, **AUTORIZO** o (a) pesquisador (a)

(RG: _____, CPF: _____, Telefone: _____)

a realizar as fotos que se façam necessárias, sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das
partes. Também declaro que LIBERO a utilização destas fotos para fins científicos e de
estudos (livros, artigos, slides e transparências) em favor do Hospital Universitário Bettina
Ferro de Souza.

Belém, ____/____/____

Assinatura do responsável pelo paciente

Assinatura do (a) pesquisador (a)