

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE  
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: DISMORFOLOGIA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DAS  
CRANIOSSINOSTOSES NO HOSPITAL DE CLÍNICAS  
DE PORTO ALEGRE**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA

Porto Alegre, Brasil

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE  
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: DISMORFOLOGIA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DAS  
CRANIOSSINOSTOSES NO HOSPITAL DE CLÍNICAS  
DE PORTO ALEGRE**

BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Têmis Maria Felix**

A apresentação deste trabalho de conclusão de mestrado profissional é exigência do Mestrado Profissional em Genética aplicada à Medicina do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2018

## CIP - Catalogação na Publicação

Oliveira, Bibiana Mello de  
Caracterização Clínica das Craniossinostoses no  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Bibiana Mello  
de Oliveira. -- 2018.  
99 f.  
Orientadora: Têmis Maria Félix.

Dissertação (Mestrado Profissional) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da  
Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Craniossinostoses. 2. Malformações  
Craniofaciais. 3. Malformações Congênitas. 4.  
Genética. I. Félix, Têmis Maria, orient. II. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO**  
**ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

28/05/2018

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas  
Universidade Estadual de Campinas

Profa. Dra. Lavínia Schuler Faccini

Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Dr. Julio Cesar Loguercio Leite

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela oportunidade de estar em constante aprendizado e ao lado de pessoas inspiradoras.

Aos meus pais por todo o amor, pelos esforços feitos e por terem me ensinado a importância das diferenças não só como características inerentes à vida humana, mas como valorizadoras dela.

À minha irmã Sofia que cresceu longe dos olhos mas se faz presente em cada passo da minha caminhada.

Ao meu noivo Felipe, pela parceria e amor ao longo dos últimos 14 anos e pelo grande auxílio prestado no desenvolvimento das ilustrações deste trabalho.

À minha orientadora, Dra. Têmis Maria Félix, por todo o incentivo e conhecimento compartilhado através do exemplo e experiência.

Aos meus colegas de residência, professores, médicos contratados, secretárias e demais funcionários e amigos do Serviço de Genética Médica, pelo companheirismo e inspiração nestes tempos de intenso trabalho e aprendizado.

Aos pacientes e seus familiares, meu sincero agradecimento pelos tantos ensinamentos compartilhados na ciência e na vida.

## RESUMO

**Introdução:** A craniossinostose é causada pela fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas, levando à deformidade do crânio. Formas sindrômicas ocorrem quando a craniossinostose é associada a características dismorfológicas adicionais. A fusão precoce das suturas pode ser causada por fatores ambientais e genéticos. No presente trabalho, pretende-se reconhecer os diagnósticos clínicos e características fenotípicas da craniossinostose em pacientes atendidos nos ambulatórios de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 2006 a 2016. O protocolo de investigação incluiu anamnese, exame dismorfológico e revisão de prontuário, incluindo exames de investigação realizados.

**Resultados:** Entre 2006 e 2016, foram avaliados 133 indivíduos com craniossinostose, sendo que 121 reuniram critérios para inclusão neste estudo. A idade média de diagnóstico da craniossinostose foi de 38,4 meses. A sutura mais frequentemente acometida foi a sutura metópica. Houve maior proporção de casos sindrômicos (69,4%). Em 25 desses pacientes, foram identificadas as síndromes de Apert, Crouzon, Pfeiffer, Muenke, Craniofrontonasal ou Saethre-Chotzen. Síndromes não tipicamente relacionadas a craniossinostose foram também identificadas, como distrofia miotônica tipo 1 (n=2), síndrome de Gorlin, síndrome de Beckwith-Wiedemann e galactosemia. Os sinais clínicos não eram típicos de qualquer síndrome particular em 32 indivíduos (38,1% dos casos sindrômicos). Características fenotípicas frequentes incluíram malformações de extremidades (35,5%), do sistema nervoso central (32,1%), cardiovasculares (21,4%) e genito-urinárias (16,6%). Foram observadas malformações raras como espinha bífida (n=3), hérnia diafragmática congênita (n=3) e hipoplasia congênita de parede abdominal (n=2). Anormalidades citogenéticas ou moleculares foram identificadas em 18 indivíduos sindrômicos, sendo a síndrome de Muenke o diagnóstico mais frequente (n=7). **Discussão:** A maior proporção de casos sindrômicos em relação a outras séries é possivelmente relacionada ao fato de tratar-se de casos atendidos em um serviço de Genética clínica. Observou-se diagnóstico significativamente tardio na presente casuística, reforçando a necessidade de estratégias de saúde pública envolvendo treinamento de recursos humanos e otimização da referência aos centros terciários. O acometimento multissistêmico reforça a importância do acompanhamento multidisciplinar. **Conclusão:** O estudo demonstra uma amostra amplamente heterogênea em termos clínicos, genéticos e terapêuticos. É fundamental o desenvolvimento de estratégias de educação contínua não apenas dentro da equipe, mas também ao acessar pacientes e familiares, através do

aconselhamento genético e de ferramentas de comunicação. Para isso, propõe-se uma cartilha informativa sobre craniossinostoses para pacientes e familiares. Faltam estudos em países em desenvolvimento para análise comparativa dos dados em contextos sociais semelhantes.

**Descritores:** Craniossinostoses. Malformações craniofaciais. Dismorfologia. Estratégias de comunicação.

## ABSTRACT

**Introduction:** Craniosynostosis is caused by premature fusion of one or more cranial sutures, leading to deformity of the skull. Syndromic forms occur when craniosynostosis is associated with additional dysmorphological features. Early suture fusion can be caused by environmental and genetic factors. In this study, it is intended to recognize the clinical diagnosis and phenotypic characteristics of craniosynostosis in patients attending Medical Genetics outpatient clinics of Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2006 to 2016. The research protocol included anamnesis, dysmorphological examination, review of medical records and investigations carried out. **Results:** Between 2006 and 2016, 133 individuals with craniosynostosis were evaluated, and 121 met inclusion criteria for this study. The mean age at diagnosis of craniosynostosis was 38.4 months. Metopic suture was the most commonly involved. There was a higher proportion of syndromic cases (69.4%). In 25 of these patients, Apert, Crouzon, Pfeiffer, Muenke, Craniofrontonasal or Saethre-Chotzen syndromes were identified. Syndromes not typically associated to craniosynostosis were also identified, such as myotonic dystrophy type 1 (n = 2), Gorlin syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome and galactosemia. Clinical signs were not typical of any particular syndrome in 32 individuals (38.1% of syndromic cases). Frequent phenotypic features included extremities (35.5%), central nervous system (32.1%), cardiovascular (21.4%) and genitourinary malformations (16.6%). Rare malformations such as spina bifida (n = 3), diaphragmatic hernia (n = 3) and congenital abdominal wall hypoplasia (n = 2) were observed. Cytogenetic or molecular abnormalities were identified in 18 syndromic patients, and Muenke syndrome was the most frequent diagnosis (n = 7). **Discussion:** The higher proportion of syndromic cases than in other series is possibly due to the fact that these cases are treated in a clinical genetics service. Significantly late diagnosis was observed in the present series, reinforcing the need for public health strategies involving training of human resources, optimization of referral to tertiary centers and active search strategies. Multisystemic involvement reinforces the importance of multidisciplinary follow-up. **Conclusion:** This study demonstrates a widely heterogeneous clinical, genetic and therapeutic sample. Strategies for continuous education within the team, patients and family members, through genetic counseling and communication tools are important, so it is proposed an information booklet for patients and families. There is a scarcity of case series from developing countries for comparative analysis in similar social contexts.



**Keywords:** Craniosynostosis. Craniofacial malformations. Dysmorphology. Communication strategies.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Neurocrânio e Viscerocrânio: Ilustração do crânio neonatal humano observado do ponto de vista craniocaudal e lateral direito. Viscerocrânio em laranja e neurocrânio em verde 18
- Figura 2** – Origens embrionárias do crânio: Ilustração do crânio neonatal humano observado do ponto de vista craniocaudal e lateral direito. Em verde, ossos de origem mesodérmica e em roxo ossos originados da crista neural 18
- Figura 3** – Crânio neonatal e crânio adulto jovem: ossos cranianos, suturas e fontanelas 20
- Figura 4** – Imagem das alterações conformacionais do crânio secundárias a craniossinostoses, com evidência de sutura acometida, formas cranianas e frequência percentual em diferentes estudos 28
- Figura 5** – Ilustração das duas frentes osteogênicas com mesênquima intermediário, dura subjacente e perióstio sobrejacente. Interações entre vários componentes moleculares regulam o desenvolvimento da sutura craniana 40
- Figura 6** – Mapa ilustrativo da origem do encaminhamento dos indivíduos avaliados 55
- Quadro 1** – Casos de craniossinostose com história familiar informativa (Seta: caso-índice; Legendas específicas para cada subsecção) 64-65

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Suturas cranianas e respectiva idade de fusão	21
<b>Tabela 2</b> – Idade de fechamento das fontanelas cranianas	21
<b>Tabela 3</b> – Síndromes associadas à craniossinostose em mais de 50% dos indivíduos afetados	32
<b>Tabela 4</b> - Caracterização da amostra (n=121)	54
<b>Tabela 5</b> – Classificação das craniossinostoses quanto às suturas acometidas (n=121)	55
<b>Tabela 6</b> – Motivo da investigação inicial de craniossinostose (n=121)	56
<b>Tabela 7</b> – Diagnósticos clínicos sindrômicos (n=84)	57
<b>Tabela 8</b> – Malformações de extremidades observadas (n=43)	58
<b>Tabela 9</b> – Malformações maiores mais prevalentes na amostra (n=84 casos sindrômicos)	58
<b>Tabela 10</b> – Malformações cardiovasculares observadas (n=18)	59
<b>Tabela 11</b> – Alterações antropométricas observadas	60
<b>Tabela 12</b> – Resultados de exames de hibridização genômica por array alterados	60
<b>Tabela 13</b> – Resultados moleculares confirmatórios (n=12)	61
<b>Tabela 14</b> – Complicações diagnosticadas (n=121)	61
<b>Tabela 15</b> – Alterações oftalmológicas (n=31)	62
<b>Tabela 16</b> – Alterações do aparelho auditivo observadas à avaliação clínica e complementar (n=20)	63
<b>Tabela 17</b> – Comparação entre os grupos sindrômico e não-sindrômico	65

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

aCGH	<i>Array Comparative Genomic Hybridization</i> (hibridização genômica comparativa por array)
AD	Herança Autossômica dominante
ALPL	Gene da fosfatase alcalina
AR	Herança autossômica recessiva
ASXL1	Gene <i>Additional Sex Combs Like 1</i>
BMP	<i>Bone morphogenetic proteins</i>
COLEC11	Gene Membro 11 da subfamília das colectinas
CTSK	Gene Catepsina K
DM1	Distrofia miotônica tipo 1
DMPK	Gene da proteinoquinase da distrofia miotônica
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
EFNB1	Gene Efrina-B1
ERF	Gene <i>ETS2 Repressor Factor</i>
FANCC	Gene <i>Fanconi anemia complementation group C</i>
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i> (Fator de crescimento de fibroblastos)
FGFR1	Gene <i>Fibroblast Growth Factor Receptor 1</i>
FGFR2	Gene <i>Fibroblast Growth Factor Receptor 2</i>
FGFR3	Gene <i>Fibroblast Growth Factor Receptor 3</i>
FGFRs	Receptores de crescimento de Fibroblastos
FISH	Hibridização fluorescente <i>in situ</i>
GLI3	Gene <i>Zinc finger protein GLI3</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ig-like	Imunoglobulina-like
IL11RA	Gene <i>Interleukin 11 Receptor Subunit Alpha</i>
L1CAM	Gene <i>L1 cell adhesion molecule</i>
IRX5	Gene <i>iroquois homeobox 5</i>
LXD	Herança ligada ao X dominante
MAPK	Proteínas Quinase Ativadas por Mitógenos
MSX2	Gene <i>Muscle segment homeobox homolog Drosophila 2</i>
MEGF8	Gene <i>Multiple EGF like domains 8</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
POR	Gene <i>Cytochrome p450 oxidoreductase</i>
PTCH1	Gene <i>Patched-1 protein</i>
RAB23	Gene <i>Ras-associated protein RAB23</i>
RAS	Via de sinalização de Ras
RUNX2	Gene <i>runt-related transcription factor 2</i>
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SKI	<i>Nuclear protooncogene protein homolog of avian sarcoma viral</i>

<i>SMAD6</i>	Gene <i>SMAD Family Member 6</i>
<i>SMURF1</i>	Gene <i>SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1</i>
<i>SRC</i>	Família Src de proteínas-quinase
<i>TCF12</i>	Gene <i>Transcription Factor 12</i>
<i>TCLE</i>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<i>TDAH</i>	Transtorno de Déficit de Atenção de Hiperatividade
<i>TEA</i>	Transtorno do Espectro Autista
<i>TOD</i>	Transtorno Opositor Desafiador
<i>TWIST1</i>	Gene <i>Twist homolog Drosophila 1</i>
<i>WDR35</i>	Gene <i>WD Repeat Domain 35</i>
<i>WISC</i>	<i>Weschler intelligence scale for children</i>
<i>WNT</i>	Via de sinalização ou Via de transdução Wnt
<i>ZIC1</i>	Gene <i>Zic Family Member 1</i>

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>17</b>
2.1 – CONCEITO E PREVALÊNCIA	17
2.2 – CRÂNIO: ORIGEM EMBRIONÁRIA, CRESCIMENTO E FECHAMENTO FISIOLÓGICO DE SUTURAS	17
2.3 – REVISÃO HISTÓRICA	21
2.4 – CLASSIFICAÇÃO DAS CRANIOSSINOSTOSES	26
<b>2.4.1 – Craniossinostose Simples e Complexa</b>	<b>26</b>
<b>2.4.2 – Classificação das Craniossinostoses conforme Sutura Acometida e Forma do Crânio</b>	<b>27</b>
<b>2.4.3 – Craniossinostose Síndrômica e Não-Síndrômica</b>	<b>29</b>
2.4.3.1 – Craniossinostose Não-Síndrômica	29
2.4.3.2 – Craniossinostose Síndrômica	30
2.5 – MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO DAS CRANIOSSINOSTOSES	37
<b>2.5.1 – Craniossinostoses de Causa Secundária</b>	<b>41</b>
2.6 – ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA CRANIOSSINOSTOSE	42
2.7 – CONSEQUÊNCIAS DO FECHAMENTO PREMATURO DE SUTURAS	44
2.8 – ABORDAGEM TERAPÊUTICA	45
<b>3 – JUSTIFICATIVA</b>	<b>48</b>
<b>4 – OBJETIVO</b>	<b>49</b>
4.1 – OBJETIVO GERAL	49
4.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
<b>5 – MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>50</b>
5.1 – DESENHO DO ESTUDO	50
5.2 – POPULAÇÃO	50
<b>5.2.1 – Critérios de Inclusão</b>	<b>50</b>
<b>5.2.2 – Critérios de Exclusão</b>	<b>50</b>
5.3 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	50
5.4 – PROCEDIMENTOS	51
<b>5.4.1 – Procedimentos Clínicos</b>	<b>51</b>
<b>5.4.2 – Procedimentos Complementares</b>	<b>52</b>

5.5 – ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
5.6 – ELABORAÇÃO DE CARTILHA INFORMATIVA	53
<b>6 – RESULTADOS</b>	<b>54</b>
6.1 – SUTURAS CRANIANAS ENVOLVIDAS	55
6.2 – IDADE DE DIAGNÓSTICO E MOTIVO DE ENCAMINHAMENTO PARA AVALIAÇÃO	56
6.3 – CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DAS CRANIOSSINOSTOSES	56
6.4 – MALFORMAÇÕES ASSOCIADAS	57
6.5 – INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E GENÉTICA	60
6.6 – COMPLICAÇÕES	61
6.7 – MANEJO TERAPÊUTICO	63
6.8 – EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL	63
6.9 – HISTÓRIA FAMILIAR	63
6.10 – ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE GRUPOS DE CRANIOSSINOSTOSE DE APRESENTAÇÃO NÃO-SINDRÔMICA E SINDRÔMICA	65
<b>7 – DISCUSSÃO</b>	<b>67</b>
<b>8 – CONCLUSÃO</b>	<b>79</b>
REFERÊNCIAS	80
APÊNDICE	100
ANEXOS	112

## 1 – INTRODUÇÃO

As craniossinostoses são malformações congênitas caracterizadas pela fusão parcial e precoce de uma ou mais suturas da calvária e de sua base. Resultam em deformidades cranianas ou craniofaciais e graus variados de desproporção volumétrica entre o crânio e o encéfalo. As alterações nas suturas causam restrições no desenvolvimento de parte do crânio, compensadas por crescimento anormal em outras áreas (MATHIJSSSEN, 2015).

A incidência global das craniossinostoses é de um a cada 2000 a 2500 nascidos vivos. Aproximadamente 15 a 40% das craniossinostoses são sindrômicas. Até o momento, há mais de duzentas síndromes associadas com craniossinostoses, algumas das mais prevalentes são as síndromes de Muenke, Apert, Crouzon, Pfeiffer e Saethre-Chotzen (GOOS, 2017).

A morfogênese do crânio está relacionada a um complexo mecanismo de regulação gênica, e a maioria das mutações afeta genes que codificam o receptor do fator de crescimento de fibroblastos (*FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*). Outros genes comumente envolvidos são *MSX2*, *TWIST1* e *EFNB1*. O estudo das craniossinostoses foi transformado ao longo das últimas décadas pela identificação de mutações patogênicas e vias-chave no desenvolvimento de suturas cranianas, entretanto ainda há poucos dados acerca destas entidades clínicas em países em desenvolvimento (KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2017).

Fatores secundários intrínsecos e extrínsecos também estão possivelmente relacionados às craniossinostoses, dentre eles estão as malformações cerebrais, os fatores biomecânicos, teratogênicos, hematológicos e metabólicos (TWIGG e WILKIE, 2015).

O diagnóstico das craniossinostoses é essencialmente clínico, baseado na história clínica e exame físico. A confirmação é realizada por método de imagem, sendo preconizada a realização de tomografia de crânio com reconstrução tridimensional, por auxiliar no planejamento terapêutico, caracterização da anormalidade estrutural, pesquisa de alterações de ossos adjacentes e acometimento de órbita (MATHIJSSSEN, 2015; BADVE *et al.*, 2013).

As craniossinostoses estão associadas a consequências estéticas, funcionais, cognitivas, sensoriais, de comportamento e desenvolvimento. O tratamento tem base multidisciplinar e a intervenção cirúrgica precoce é o pilar central do tratamento para a maioria dos portadores de craniossinostose, com objetivos funcionais e estéticos. O momento ideal para a abordagem cirúrgica é entre os seis e 12 meses de vida, porém pode variar de acordo com as técnicas e idade ao diagnóstico. A abordagem precoce propicia melhores



resultados estéticos e funcionais e previne complicações secundárias (MCCARTHY *et al.*, 2012).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) tem Serviço de Genética Médica e Unidade de Cirurgia Crânio-maxilo-facial que vêm avaliando inúmeros pacientes com craniossinostose ao longo dos anos através do Sistema Único de Saúde. Considerando a craniossinostose uma anomalia complexa com alta morbidade e que pode levar a grave comprometimento físico e intelectual, há necessidade de ampliar o conhecimento clínico acerca desta patologia em nosso meio. Até o momento, não existem séries de casos brasileiras voltadas à avaliação fenotípica e assistencial destes indivíduos. Faz-se necessário, portanto, o reconhecimento clínico e genético da população atendida.

Com o propósito de descrever as características clínicas, fatores predisponentes e assistência à saúde dos pacientes com craniossinostose atendidos neste serviço, propõe-se um estudo exploratório-descritivo.

## **2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 – CONCEITO E PREVALÊNCIA**

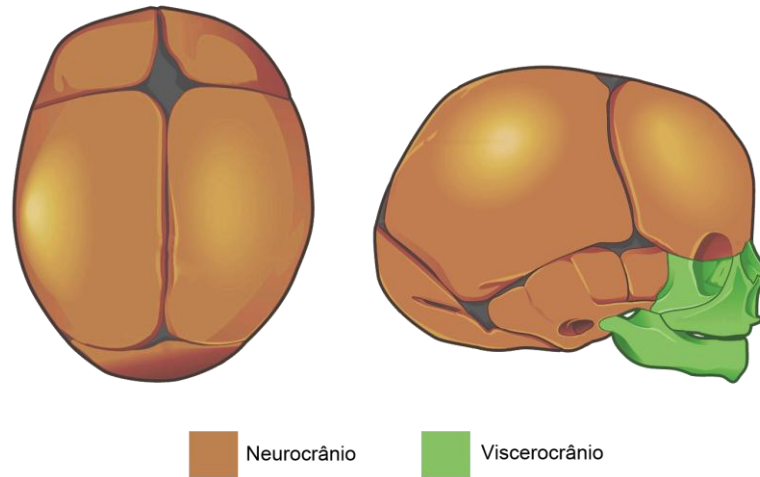
A substituição prematura das suturas cranianas por tecido ósseo, levando à fusão entre os ossos adjacentes, é denominada craniossinostose. Esta é uma anomalia congênita que pode ocorrer como uma condição isolada ou como parte de uma síndrome (MATHIJSEN, 2015).

A craniossinostose é considerada uma das anomalias craniofaciais mais prevalentes ao nascimento, com uma incidência global de um em cada 2000 a 3000 nascidos vivos, com prevalência relatada como crescente (GOOS, 2017) e com grande impacto econômico e social aos indivíduos acometidos, cuidadores e ao sistema de saúde como um todo.

### **2.2 – CRÂNIO: ORIGEM EMBRIONÁRIA, CRESCIMENTO E FECHAMENTO FISIOLÓGICO DE SUTURAS**

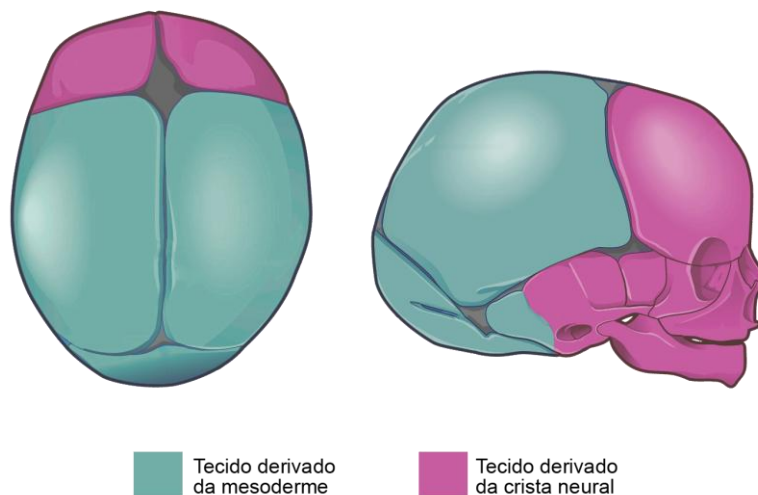
O crânio humano é uma estrutura complexa que pode ser dividida em dois componentes principais: o viscerocrânio, ou esqueleto facial, e o neurocrânio (Figura 1), formado pela base do crânio e calota craniana (WILKIE e MORRISS-KAY, 2001; MORRISS-KAY e WILKIE, 2005). O viscerocrânio é derivado da crista neural, enquanto o neurocrânio tem origem predominantemente mesodérmica paraxial, com algumas estruturas derivadas da crista neural (Figura 1 e 2, SADLER e LANGMAN, 2010).

**Figura 1** – Neurocrânio e Viscerocrânio: Ilustração do crânio neonatal humano observado do ponto de vista craniocaudal e lateral direito. Viscerocrânio destacado em laranja e neurocrânio em verde.



O osso frontal, osso esfenóide, parte do osso interparietal, parte do osso temporal, a dura-máter que recobre o prosencéfalo e sob os ossos frontal e parietal, o mesênquima das suturas interfrontal e coronal e parte da sutura sagital são originados da crista neural. Por sua vez, os ossos parietais propriamente ditos e as meninges que recobrem o mesencéfalo e o rombencéfalo são de origem mesodérmica (JIANG *et al.*, 2002).

**Figura 2** – Origens embrionárias do crânio: Ilustração do crânio neonatal humano observado do ponto de vista craniocaudal e lateral direito. Em azul, ossos de origem mesodérmica e em roxo ossos originados da crista neural.

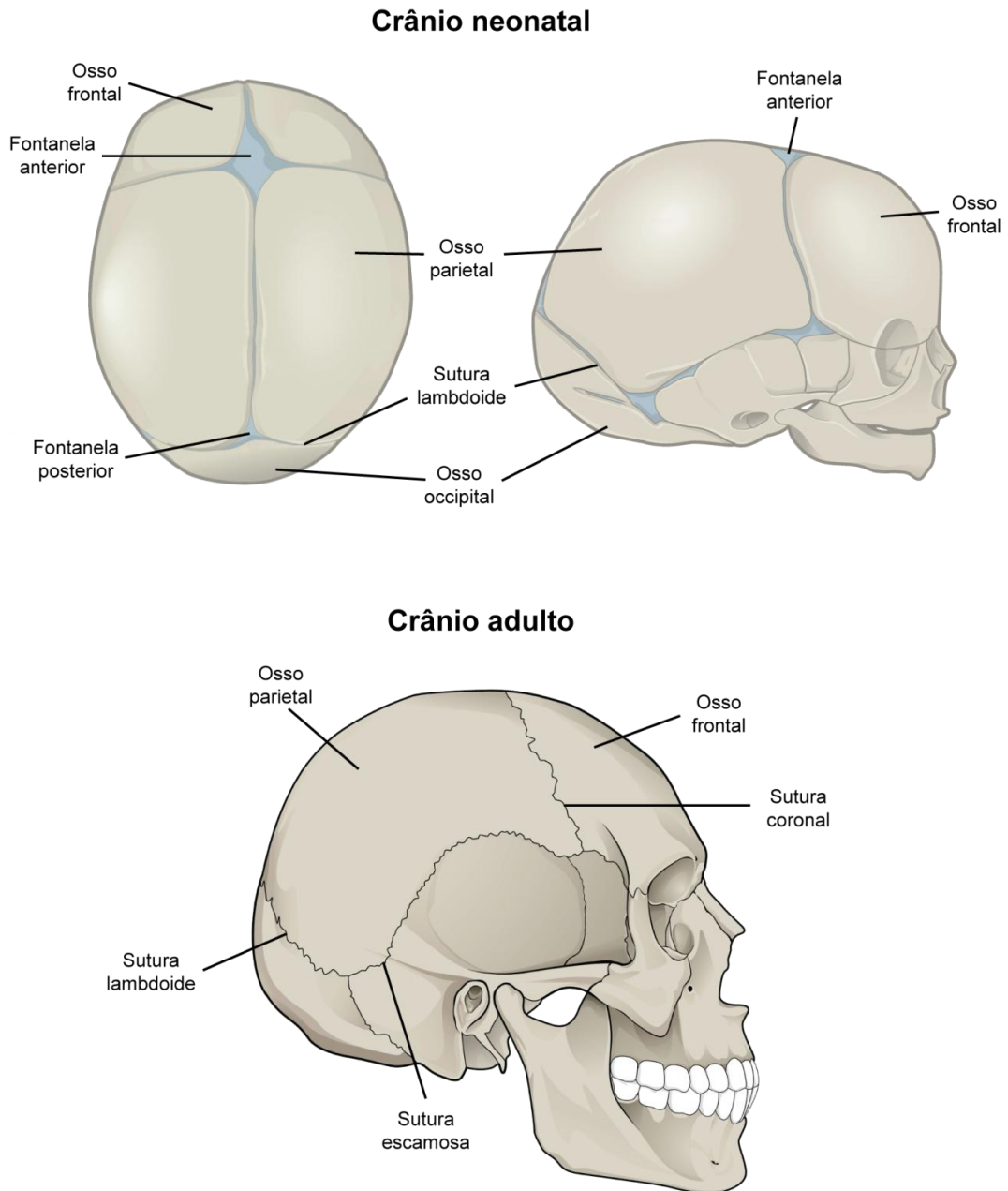


A base do crânio e o esqueleto facial são embriologicamente derivados de uma estrutura cartilaginosa que tem um padrão de crescimento proliferativo (TWIGG e WILKIE, 2015, CINALLI *et al.*, 2005). Por outro lado, a calvária tem ossificação intramembranosa, desmal ou direta, ou seja, não tem fase cartilaginosa intermediária e ocorre conversão direta do tecido mesenquimal a tecido ósseo (KHANNA, 2011, KAJDIC *et al.*, 2017). Há, portanto, deposição óssea ao longo das linhas de sutura em resposta a forças de distensão do cérebro em crescimento. O resultado é a formação de ossos planos membranosos caracterizados pela presença de espículas ósseas que se irradiam dos centros de ossificação primária em direção à periferia. Com o crescimento subsequente durante a vida fetal e pós-natal, os ossos membranosos aumentam por aposição de novas camadas na superfície externa e por reabsorção osteoclástica simultânea (SADLER e LANGMAN, 2010).

Os ossos da calvária são unidos por meio de suturas cranianas, que são articulações fibrosas dentro das quais a proliferação de osteoblastos ao longo das bordas dos ossos impulsiona a sua expansão, enquanto um mesênquima de sutura não-ossificante mantém sua separação (MORRISS-KAY e WILKIE, 2005).

Tais suturas (Figura 3) estão arranjadas de maneira a acomodar as modificações transitórias do período expulsivo. Elas também permitem o crescimento do crânio, em coordenação com a expansão do cérebro em desenvolvimento, que tem seu volume quadruplicado ao longo dos primeiros dois anos de vida. Além disso, articulam os ossos da calota craniana e atuam como um coxim para absorção de impactos mecânicos e de cargas cíclicas durante a mastigação e locomoção (TWIGG e WILKIE, 2015). Um crânio neonatal contém cinco suturas principais – metópica, lambdoide, coronal, sagital e escamosa – e oito ossos – frontal, dois parietais, um occipital, um esferoide, dois temporais e um etmoide – como mostra a Figura 3 (BEEDERMAN *et al.*, 2014).

**Figura 3** – Crânio neonatal e crânio adulto jovem: ossos cranianos, suturas e fontanelas.



Para definir clinicamente a presença de craniossinostose é fundamental reconhecer a idade normal de fechamento de cada sutura craniana. Em condições fisiológicas, as suturas progridem para a fusão com diferentes períodos iniciais de fechamento. O mesmo ocorre com as fontanelas, que geralmente se fecham até o segundo ano de vida do lactente. O fechamento de fontanelas e suturas segue um padrão específico (Tabelas 1 e 2). Enquanto a sutura metópica tipicamente fecha aos dois anos de idade, todas as demais suturas patentes fecham-

se na idade adulta, após o completo crescimento craniofacial (COHEN, 2000; BUCHANAN e HOLLIER, 2016; MORRISS-KAY e WILKIE, 2005).

**Tabela 1 – Suturas cranianas e respectiva idade de fusão**

Suturas	Início da fusão (idade)
<b>Metópica</b>	9 meses - 2 anos
<b>Sagital</b>	22-30 anos
<b>Coronal</b>	24-40 anos
<b>Lambdoide</b>	26-40 anos

(FONTE: COHEN, 2000; HAIDAR *et al.*, 2004; BUCHANAN e HOLLIER, 2016)

**Tabela 2 – Idade de fechamento das fontanelas cranianas**

Fontanelas	Idade de fechamento
<b>Anterior ou bregmática</b>	24 meses
<b>Posterior ou lambdoide</b>	2-6 meses
<b>Anterolateral (Esfenoide)</b>	3-24 meses
<b>Posterolateral (Mastoide)</b>	6-24 meses

(FONTE: COHEN, 2000; HAIDAR *et al.*, 2004; BUCHANAN e HOLLIER, 2016)

## 2.3 – REVISÃO HISTÓRICA

As craniossinostoses são conhecidas há séculos, mas o tratamento cirúrgico moderno e o reconhecimento dos quadros sindrômicos e etiologia genética emergiu e evoluiu ao longo dos últimos anos.

A recente identificação de dois crânios pré-colombianos com sinostose sagital (datados de 6000 aC e 250 aC) confirma que a craniossinostose é uma anomalia antiga dos seres humanos (CUNNINGHAM *et al.*, 2007). Embora as primeiras descrições clínicas da craniossinostose remontem a Hipócrates e Galeno, é geralmente aceito que a primeira referência histórica à craniossinostose foi de Homero, que realizou uma descrição característica da oxicefalia, termo que foi cunhado mais tarde por Galeno de Pérgamo (FRASSANITO e ROCCO, 2011; MEHTA *et al.*, 2010).

Mais tarde, Hipócrates (460aC–370 aC), no tratado *On Head Wounds*, descreveu as variações na morfologia do crânio e das suturas cranianas, definindo quatro tipos de arranjo de suturas e formas do crânio relacionadas (KYUTOKU e INAGAKI, 2017; FRASSANITO e ROCCO, 2011).

Na Grécia antiga, as suturas fascinaram não só os cientistas, mas também os historiadores: Heródoto (c. 484-425 aC), relatando a batalha de Platea, onde os gregos,

liderados por Pausania, derrotaram o exército persa de Mardônio, descreveu o achado de uma caveira sem qualquer sutura, composta por um osso único (FRASSANITO e ROCCO, 2011).

No Renascimento, Andreas Vesalius (1514-1564 dC), em sua *De humani corporis fabrica*, reconheceu as diferenças na morfologia do crânio humano e das suturas cranianas, e associou certas características do crânio com entidades clinicopatológicas, hoje identificadas como craniossinostoses (FRASSANITO e ROCCO, 2011; CUNNINGHAM *et al.*, 2007). No século 16, outros anatomistas como Hundt, Dryander e della Croce também apreciaram a existência das suturas cranianas e documentaram uma ampla gama de deformidades a partir do padrão de fusão das suturas (MEHTA *et al.*, 2010).

No entanto, foi von Sömmering, no final da década de 1790, o primeiro a ir além de descrições anatômicas. Ele reconheceu a importância das suturas no crescimento do crânio e as consequências da fusão prematura, estabelecendo assim a base para o entendimento moderno das craniossinostoses e subsequentes intervenções terapêuticas. Logo após von Sömmering, Otto — baseado em suas observações em humanos e animais — propôs que uma possível consequência da fusão prematura da sutura era uma expansão craniana compensatória no sentido da sutura acometida, fornecendo a primeira explicação para as deformidades cranianas observadas. Sömmerring e Otto sugeriram relação etiológica das craniossinostoses com trauma fetal ou de nascimento (MEHTA *et al.*, 2010; KYUTOKU e INAGAKI, 2017).

Em 1851, Rudolph Virchow (1821-1902), indicou a sutura como a causa primária da craniossinostose, introduziu pela primeira vez os termos cranioestenose e craniossinostose e formulou o que hoje é conhecido como lei de Virchow: ocorre uma interrupção do crescimento na direção perpendicular à sutura afetada, enquanto o crescimento prossegue em uma direção paralela (VIRCHOW, 1851). Esse foi o primeiro princípio preciso e generalizável aplicável a todos os padrões de fusão prematura da sutura, que forneceu o embasamento para o tratamento cirúrgico das craniossinostoses, com a remoção da sutura fechada precocemente na tentativa de liberar o cérebro comprimido (FRASSANITO e ROCCO, 2011; KYUTOKU E INAGAKI, 2017; MEHTA *et al.*, 2010).

As primeiras intervenções cirúrgicas para craniossinostose relatadas foram as craniectomias em tiras, inicialmente por Odilon Lannelongue em Paris, em 1890, seguidas por Lane, em São Francisco, em 1892. Lannelongue realizou craniectomias bilaterais em tira para sinostose sagital e defendeu fortemente a liberação, e não a ressecção, da sutura fundida. Seus resultados foram, no entanto, acompanhados por uma reossificação significativa (FRASSANITO e ROCCO, 2011; MEHTA *et al.*, 2010).

Dois anos depois, o pediatra Abraham Jacobi (1830-1919) relatou desfechos alarmantes e alta morbimortalidade devido à grande perda volêmica entre pacientes com craniossinostose submetidos à craniectomia aberta em tira e denunciou publicamente a prática em uma audiência da Academia Americana de Pediatria (MEHTA *et al.*, 2010; KYUTOKU e INAGAKI, 2017). Consequentemente, os resultados desestimulantes fizeram com que a intervenção cirúrgica caísse em desuso por quase três décadas (FRASSANITO e ROCCO, 2011).

No início dos anos 1900, a craniossinostose passou a ser reconhecida como um componente de deformidades sindrômicas complexas, notavelmente por Apert em 1906 e Crouzon em 1912, cujos nomes remetem a duas das mais conhecidas síndromes de craniossinostose (MEHTA *et al.*, 2010).

Os dois primeiros casos da síndrome de Apert foram descritos por Wheaton no final do século XIX, em 1894, incluindo defeitos craniofaciais e de membros e denominada na época craniossinostose braquicefálica com sindactilia. Erroneamente, ele atribuiu o fenótipo craniofacial à sífilis congênita e a sindactilia à inflamação fetal e restrição intrauterina. Doze anos depois, em 1906, o pediatra francês Eugène Charles Apert (1868-1940) recebeu os créditos pela descrição desta condição ao relatar nove casos de sindactilia associada à acrocefalia, com um quadro que foi denominado inicialmente acrocefalossindactilia (CUNNINGHAM *et al.*, 2007; KYUTOKU e INAGAKI, 2017).

Em 1912, o neurologista Louis Edouard Octave Crouzon relatou a condição que leva seu nome. Crouzon descreveu o caso de uma mulher de 29 anos com prognatismo, hipoplasia maxilar, exoftalmia, papiledema, hipermetropia, cefaleia occipital e estrabismo divergente e de seu filho de três anos de idade que tinha uma aparência facial semelhante com eminência frontal, exoftalmia bilateral, estrabismo e discos ópticos opacos. Crouzon reconheceu a natureza hereditária e a ausência de sindactilia como características distintas da acrocefalossindactilia (CUNNINGHAM *et al.*, 2007; KYUTOKU e INAGAKI, 2017).

Em 1931, Haakon Saethre, psiquiatra norueguês da Universidade de Oslo, descreveu o caso de uma mulher com craniossinostose, linha anterior de implantação do cabelo baixa, assimetria facial, desvio de septo nasal, defeitos da coluna vertebral, braquidactilia e sindactilia parcial do segundo e terceiro dedos. Sua meio-irmã apresentava quadro clínico semelhante. Um ano depois, F. Chotzen, psiquiatra alemão, descreveu malformações craniofaciais semelhantes em um pai e dois filhos (CUNNINGHAM *et al.*, 2007). A



combinação desses relatos sugeriu um fenótipo e herança específicos, denominado inicialmente acrocefalossindactilia tipo III ou Síndrome de Saethre-Chotzen.

A intervenção cirúrgica para craniossinostose foi revivida décadas mais tarde, quando Mehner relatou a primeira craniectomia bem-sucedida para a remoção completa de uma sutura fundida (MEHTA *et al.*, 2010). Desde então, o desenvolvimento do controle anestésico e hemostático ao longo dos anos proporcionou a oportunidade para uma cirurgia de craniossinostose mais segura (KYUTOKU e INAGAKI, 2017).

Alguns anos mais tarde, Faber e Towne relataram excelente preservação da função neurológica com mínima morbidade e mortalidade, trazendo o conceito de descompressão cerebral em 1927, quando relataram sua primeira craniotomia mais extensa e bem-sucedida (KYUTOKU e INAGAKI, 2017). Na década de 1940, as craniectomias e suturectomias de tiras foram mais uma vez amplamente aceitas e foi relatada a importância crítica da intervenção precoce — descrita como anterior aos 2 meses de idade — levando a melhores resultados funcionais e estéticos. No entanto, apesar dos avanços no tratamento cirúrgico nessa época, um novo desafio terapêutico tornou-se aparente. Em crianças mais velhas, a reossificação rápida da sutura artificial foi uma complicação comumente observada, exigindo múltiplos procedimentos de remodelação craniana. Os resultados destes casos com fusão tardia levaram Harvey Cushing e demais cirurgiões a desenvolver novos procedimentos para o remodelamento complexo da calvária (MEHTA *et al.*, 2010).

Apenas na primeira metade do século passado as primeiras imagens radiológicas do crânio e suas suturas foram obtidas. No entanto, a imagem bidimensional rígida de uma sutura tornou-se insuficiente para defini-la como patológica ou normal em casos complexos. Essa necessidade de investigação funcional ocorreu na década de 1970, com a cintilografia de crânio destinada a avaliar o fechamento das suturas cranianas, também com limitações como dúvidas na interpretação do escaneamento ósseo e necessidade de administração de radionuclídeos. Foi, portanto, substituída com o advento da Tomografia Computadorizada, que se tornou o melhor ilustrador da anatomia óssea, especialmente com a posterior possibilidade de reconstrução tridimensional (KHANNA *et al.*, 2011; FRASSANITO e DI ROCCO, 2011; BADVE *et al.*, 2013).

A era moderna da cirurgia craniofacial começou na década de 1960 com Paul Tessier, que é amplamente considerado o pai da cirurgia craniofacial e foi o primeiro a estabelecer equipes craniofaciais multidisciplinares em Paris. Em 1967, ele desenvolveu um procedimento de avanço fronto-orbital com remodelamento da abóbada craniana com peças ósseas remodeladas e estabeleceu novos protocolos terapêuticos (KYUTOKU e INAGAKI,

2017). Ele desenvolveu os princípios que definem a cirurgia craniofacial moderna, bem como técnicas e ferramentas sofisticadas que levaram a melhorias significativas nos resultados neurológicos e estéticos, particularmente para os casos com deformidades faciais e envolvimento de múltiplas suturas (MEHTA *et al.*, 2010).

A síndrome de Pfeiffer foi descrita por Rudolf Arthur Pfeiffer, um geneticista da Universidade de Münster, na Alemanha, em 1964, como Acrocefalossindactilia hereditária dominante, descrição idêntica à usada para descrever a síndrome de Apert 60 anos antes. Em sua descrição original, Pfeiffer descreveu uma condição que consiste em craniossinostose, polegares e hálucos largos e sindactilia de partes moles variável de mãos e pés (CUNNINGHAM *et al.*, 2007).

Como equipes multidisciplinares foram desenvolvidas em todo o mundo, médicos geneticistas envolveram-se e passaram a estudar padrões de herança, genes envolvidos e demais características clínicas associadas às craniossinostoses. Em 1993, a primeira alteração gênica, uma variante *missense* no gene *MSX2*, foi identificada por Melville e colaboradores em uma família com craniossinostose autossômica dominante, conhecida como tipo Boston. Esta descoberta iniciou a era dos diagnósticos moleculares nas craniossinostoses, identificando um gene chave no desenvolvimento craniano. No final da década de 1990, síndromes como Crouzon e Pfeiffer foram elucidadas como sendo causadas por variantes nos receptores dos fatores de crescimento de fibroblastos (KYUTOKU e INAGAKI, 2017).

Quase um século depois das primeiras descrições da síndrome de Apert, em 1995, Wilkie e colaboradores identificaram as mutações p.S252W e p.P253R no gene *FGFR2* em 40 indivíduos com a síndrome. Oitenta anos depois do primeiro relato da síndrome de Crouzon, em 1994, Reardon e equipe descreveram mutações no terceiro domínio de Imunoglobulina do *FGFR2* como a causa dessa síndrome (CUNNINGHAM *et al.*, 2007; KYUTOKU e INAGAKI, 2017).

Em 1994, Glass e colaboradores descreveram uma família de cinco indivíduos afetados com um fenótipo variável, com padrão de herança autossômico dominante, incluindo sinostose coronal prematura acompanhada por hipoplasia leve de face média, hipertelorismo, fissuras palpebrais descendentes e braquidactilia. Posteriormente descobriu-se que os indivíduos descritos por Glass tinham a mutação P250R em *FGFR3*. A identificação da mutação P250R no *FGFR3*, ocorrida em 20 famílias não relacionadas, serviu como definição desta síndrome de craniossinostose, nomeada como síndrome de Muenke apenas após a descoberta da mutação por Muenke e colaboradores (1997). Desde sua descrição inicial, o

fenótipo da síndrome de Muenke evoluiu para incluir craniossinostose coronal unilateral ou bilateral, braquidactilia, epífises cônicas, fusões carpais e tarsais, perda auditiva neurossensorial, anomalia de Klippel-Feil e comprometimento cognitivo variável (CUNNINGHAM *et al.*, 2007).

Desde a primeira identificação de uma mutação em *MSX2* como causa de craniossinostose tipo Boston em 1993, mutações em pelo menos outros 57 genes foram identificadas em craniossinostoses síndrômicas. Para investigação de anormalidades cromossômicas, a hibridização genômica comparativa por *array* vem progressivamente substituindo o cariótipo convencional nos casos de suspeita de anomalias cromossômicas (GOOS, 2017) e os mecanismos de fechamento normal e patológico das suturas vêm sendo progressivamente elucidados.

## **2.4 – CLASSIFICAÇÃO DAS CRANIOSSINOSTOSES**

Os sistemas de classificação das craniossinostoses evoluíram ao longo do último século em resposta à compreensão progressiva das causas da craniossinostose. A morfologia craniana foi a base para o primeiro sistema de classificação, seguido pela classificação síndrômica. Cada sistema, morfológico, genético-clínico e molecular, tem sua própria nomenclatura. Todos seguem em uso atualmente porque as necessidades das equipes multiprofissionais nas diferentes etapas de diagnóstico e tratamento são distintas.

### **2.4.1 – Craniossinostose Simples e Complexa**

As craniossinostoses podem ser classificadas em simples (quando comprometem uma única sutura) ou complexa (envolvimento de duas ou mais suturas) (TWIGG e WILKIE, 2015).

Em geral, a craniossinostose simples ocorre esporadicamente e como um defeito isolado (não-sindrômico), entretanto alterações familiares podem ser observadas em até 8% dos casos, em geral transmitidas como herança autossômica dominante com penetrância reduzida. Por outro lado, a craniossinostose envolvendo múltiplas suturas é geralmente parte de um quadro síndrômico, com outras anomalias associadas (TWIGG e WILKIE, 2015; MATHIJSEN, 2015).

## 2.4.2 – Classificação das Craniossinostoses conforme Sutura Acometida e Forma do Crânio

Outra classificação baseia-se no aspecto morfológico do crânio e na sutura comprometida pelo fechamento precoce. O crânio assume diferentes conformações em função de quais suturas são fundidas precocemente. As alterações nas suturas causam restrições no desenvolvimento de parte do crânio, compensadas por crescimento anormal em outras áreas. A craniossinostose restringe o crescimento do crânio perpendicularmente à sutura afetada (Figura 4). Para acomodar o cérebro em crescimento, paralelamente ou longitudinalmente à sutura afetada ocorre crescimento craniano compensatório (BUCHANAN e HOLLIER, 2016; MATHIJSSSEN, 2015; SLATER *et al.*, 2008; KIMONIS *et al.*, 2007).

O crânio pode assumir diferentes conformações consequentes ao fechamento das suturas (Figura 4), a saber: escafocefalia ou dolicocefalia<sup>1</sup> (fechamento precoce da sutura sagital), trigonocefalia (fechamento precoce da sutura metópica), plagiocefalia<sup>2</sup> (fechamento precoce unilateral da sutura coronal ou lambdoide), braquicefalia<sup>3</sup> (fechamento de suturas coronais, envolvendo ou não fechamento de outras suturas), acrocefalia (combinação de sinostose sagital, coronal e lambdoide), turricefalia<sup>4</sup>, oxicefalia<sup>5</sup>, acrocefalia<sup>6</sup> e *kleiblattschädel*<sup>7</sup> (fechamento prematuro de múltiplas suturas, com crânio em aspecto trilobulado).

---

<sup>1</sup> Do grego, *dolikhos*: longo e *scaphe*: barco

<sup>2</sup> Do grego, *plagios*: oblíquo

<sup>3</sup> Do grego, *Brakhu*: curto

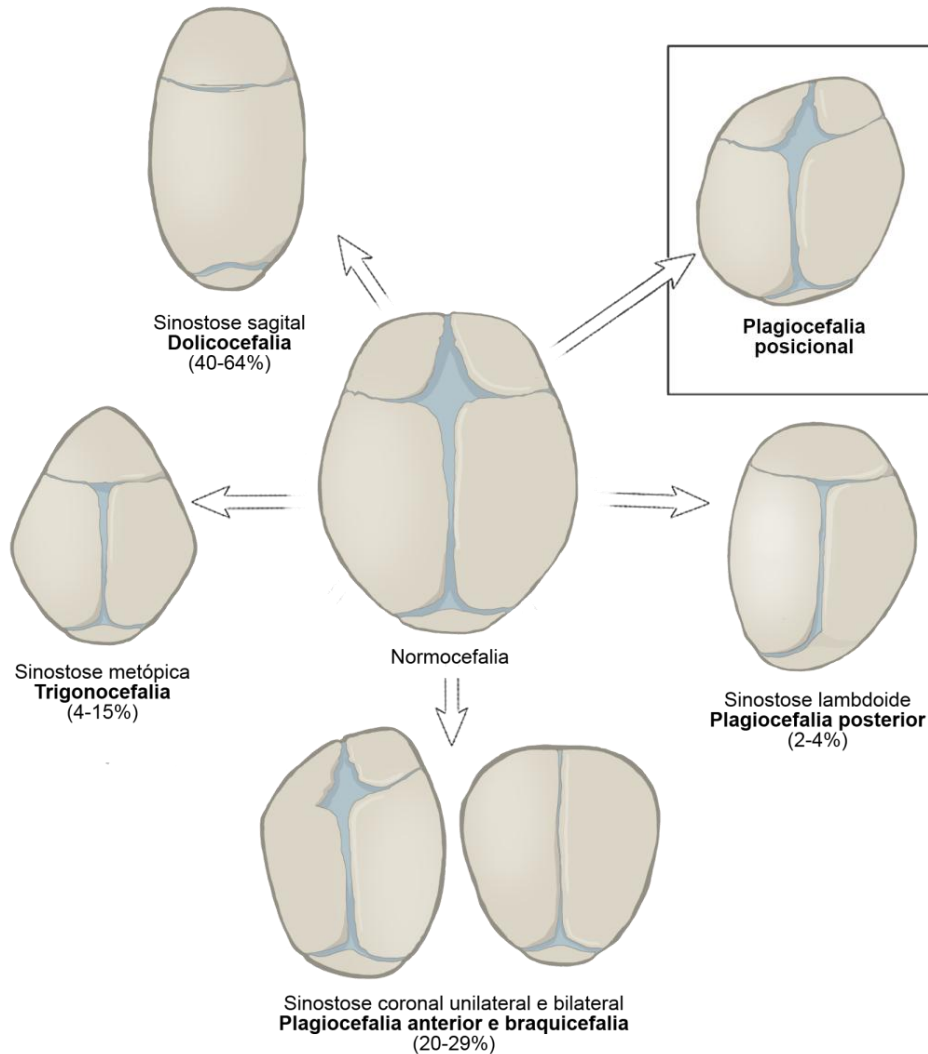
<sup>4</sup> Do grego, *turri*: torre

<sup>5</sup> Do grego, *oxi*: pontiagudo

<sup>6</sup> Do grego, *acro*: extremo, alto

<sup>7</sup> Do alemão, *kleiblattschädel*: crânio em trevo

**Figura 4** – Imagem das alterações conformacionais do crânio secundárias a craniossinostoses, com evidência de sutura acometida, formas cranianas e frequência percentual em diferentes estudos. FONTE: BUCHANAN e HOLLIER, 2016; SLATER *et al.*, 2008; KIMONIS *et al.*, 2007.



A fusão da sutura sagital resulta em um crânio estreito e alongado, com conformação denominada dolicocefalia (Figura 4) e é considerada a apresentação mais prevalente de craniossinostose (HEUZÉ *et al.*, 2014; KHANNA *et al.*, 2011; Kutkowska-Każmierczak *et al.*, 2017).

A sinostose coronal causa restrição do crescimento na direção ântero-posterior, perpendicular à sutura, com crescimento compensatório no sentido parietal, perpendicular à sutura sagital patente. A sinostose coronal pode ser uni ou bicoronal, afetando um ou ambos os lados da sutura coronal. A apresentação unicoronal, resultando em plagiocefalia anterior, é mais prevalente (Figura 4). Já a sinostose bicoronal restringe o crescimento do crânio na direção ântero-posterior, o que geralmente resulta em braquicefalia. A sinostose bicoronal é

comumente observada na sinostose sindrômica e pode estar associada à hipoplasia da face média, juntamente com outras deformidades craniofaciais e fusão prematura das suturas da base do crânio (GARZA e KHOSLA, 2012; KIM *et al.*, 2016).

A ossificação prematura da sutura metópica leva à configuração triangular do crânio ou trigonocefalia (Figura 4). A prevalência é de aproximadamente 1:15.000 nascidos vivos. A tomografia computadorizada mostra a forma típica da frente com hipotelorismo orbital, protrusão medial e retração da borda orbital lateral com estreitamento bifrontal e bitemporal, bem como proeminência parietal e occipital (GARZA *et al.*, 2012).

A plagiocefalia posterior, observada como deformidade oblíqua do crânio posterior, tem como principal causa a deformidade posicional, porém pode também ser causada por fusão prematura da sutura lambdoide unilateral (Figura 4). Por sua vez, a fusão bilateral das suturas lambdoides pode resultar em turricefalia, oxicefalia ou acrocefalia, com achatamento occipitoparietal bilateral que leva a uma pequena fossa craniana posterior e crescimento compensatório anterior (GARZA *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2016).

A sinostose multissutural é geralmente sindrômica. Os padrões são variáveis de acordo com a combinação de suturas. A pansinostose envolve a totalidade das suturas cranianas e resulta na deformidade do crânio em trevo, com abaulamento das regiões temporais e proptose ocular significativa, também conhecida como *kleiblattschädel*. Tais formas complexas de sinostose são frequentemente associadas a graves complicações estruturais e funcionais.

### **2.4.3 – Craniossinostose Sindrômica e Não-Sindrômica**

A craniossinostose primária pode ser classificada em sindrômica e não-sindrômica ou isolada.

#### **2.4.3.1 – Craniossinostose Não-Sindrômica**

A craniossinostose não-sindrômica ou isolada ocorre quando a fusão da sutura é o defeito primário isolado no indivíduo (PASSOS-BUENO *et al.*, 2008). As craniossinostoses não-sindrômicas são as mais frequentes e correspondem a 60 a 85% de todos os casos (PASSOS-BUENO *et al.*, 2008, MATHIJSEN, 2015). As apresentações com envolvimento de sutura única representam a maioria dos casos não-sindrômicos e são classificadas de

acordo com a sutura acometida (LATTANZI *et al.*, 2012). A sinostose de múltiplas suturas ou complexa é encontrada em aproximadamente 5 a 15% dos casos não-sindrômicos (MORRISS-KAY e WILKIE, 2005).

A sinostose sagital é o tipo mais comum de craniossinostose não-sindrômica, representando um percentual de aproximadamente 45 a 50% dos casos não-sindrômicos.

Os fatores de risco para a craniossinostose não-sindrômica incluem sexo masculino, prematuridade e gemelaridade. Diferentes fatores causais estão relacionados, incluindo fatores ambientais (compressão craniana intrauterina, exposição a substâncias como ácido retinoico, ácido valproico e hidantoína e hipertireoidismo materno) e fatores genéticos (COHEN JR e MACLEAN 2000; MATHIJSEN, 2015). Não se recomenda investigação diagnóstica genético-molecular em pacientes com escafocefalia e trigonocefalia relacionadas a fechamento de sutura única não-sindrômica (MATHIJSEN, 2015).

A distinção entre craniossinostose sindrômica e não-sindrômica é feita sob a orientação da avaliação dismorfológica e genética. Devido aos avanços no diagnóstico genético, os casos anteriormente classificados como não-sindrômicos são cada vez mais reconhecidos como sindrômicos. A descoberta da mutação p.P250R no gene *FGFR3*, caracterizando a síndrome de Muenke, em pacientes com sinostose de sutura coronal uni ou bilateral ilustra esse fenômeno (MCARTHY *et al.*, 2012; MATHIJSEN, 2015; MUENKE *et al.*, 1997).

#### **2.4.3.2 – Craniossinostose Sindrômica**

Define-se por síndrome a associação habitual de um conjunto de sinais clínicos, condicionados por um mesmo mecanismo etiológico. O que classifica a craniossinostose como sindrômica é a associação da fusão prematura dos ossos do crânio a outras características clínicas dismorfológicas, causadas por um único fator etiológico (GREENWOOD *et al.*, 2014; ROBIN *et al.*, 1993-2018; MATHIJSEN, 2015).

Aproximadamente 20 a 40% das craniossinostoses são sindrômicas. Até o momento, há 215 entidades mendelianas descritas no *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) associadas com craniossinostoses. A síndrome de Muenke é a mais frequente, seguida da síndrome de Crouzon e da síndrome de Pfeiffer (MATHIJSEN, 2015; OMIM).

O Banco de Dados de Dismorfologia *London Medical Database* (versão 1.0.15) inclui 192 síndromes nas quais uma das características é craniossinostose. Em parte dessas síndromes, a craniossinostose é uma característica principal do fenótipo, em outra parte a

craniossinostose é uma anormalidade ocasionalmente associada. Mais da metade das 192 síndromes segue um padrão de herança mendeliana; alguns fenótipos são resultado da ação de teratógenos.

A craniossinostose sindrômica foi descrita em mais de 200 síndromes que foram delineadas e definidas com base no comprometimento das suturas, anomalias craniofaciais associadas, malformações de membros e outros órgãos e padrão de herança. A Tabela 3 resume as principais síndromes monogênicas associadas à craniossinostose com uma breve revisão de sinais clínicos associados.



Tabela 3 – Síndromes associadas à craniossinostose em mais de 50% dos indivíduos afetados

Síndrome	Gene	Proteína	Locus	Padrão de herança	OMIM # (gene/fenótipo)	Sutura(s) acometida(s)	Outras características fenotípicas
<b>Craniossinostose e anomalias dentárias</b>	<i>IL11RA</i>	Receptor da interleucina 11, subunidade alfa	9p13.3	AR	600939/ 614188	Múltiplas suturas	Hipoplasia maxilar, atraso na erupção dentária, dentes supranumerários, papiledema, anomalias digitais menores, perda auditiva condutiva.
<b>Craniossinostose relacionada ao ERF</b>	<i>ERF</i>	Fator repressor de ETS2	19q13.2	AD	611888/ 600775	Múltiplas suturas	Proptose, hipoplasia de face média, malformação de Chiari tipo I, alterações comportamentais ou de aprendizagem que afetam particularmente a concentração e a aquisição da linguagem, início pós-natal de craniossinostose.
<b>Craniossinostose relacionada ao TCF12</b>	<i>TCF12</i>	Fator de transcrição 12	15q21.3	AD	600480/ 615314	Coronal	Características podem ser sugestivas da síndrome de Saethre-Chotzen, com dismorfias faciais, auriculares e malformações menores nos membros. A expressividade é variável e a penetrância é próxima de 50%.
<b>Craniossinostose relacionada ao ZIC1</b>	<i>ZIC1</i>	Proteína 1 da família ZIC	3q24	AD	600470/-	Coronal	Sinostose bicoronal e deficiência intelectual.
<b>Craniossinostose tipo Boston</b>	<i>MSX2</i> ( <i>p.P148H</i> , <i>p.P148L</i> )	Proteína homeobox msh 2	5q35.2	AD	604757/ 123101	Múltiplas suturas	Fenótipo variável, turricefalia, crânio em trevo em casos severos, bossa frontal. Em alguns casos, convulsões, cefaleia e sindactilia podem estar presentes.
<b>Displasia Cranioectodérmica tipo 2</b>	<i>WDR35</i>	Domínio de repetição WD 35	2p24.1	AR	613602/ 613610	Sagital	Aparência facial característica, cabelo, cílios e sobrancelhas esparsos, pregas cutâneas cervicais, tórax estreito, braquidactilia, encurtamento de ossos longos, frouxidão articular, doença renal e hepática, dentes hipoplásicos, rins císticos, fibrose hepática.
<b>Displasia Osteoglofônica</b>	<i>FGFR1</i>	Receptor 1 de fatores de crescimento de fibroblastos	8p11.23- p11.22	AD	136350/ 166250	Múltiplas suturas	Displasia esquelética, nanismo rizomélico com osteopenia generalizada, lesões ósseas líticas localizadas em metáfises, cristas supraorbitais proeminentes, hipoplasia da face média, ponte nasal baixa, anormalidades na erupção dentária.
<b>Displasia Tanatofórica tipo II</b>	<i>FGFR3</i> ( <i>p.K650E</i> )	Receptor 3 de fatores de crescimento de	4p16.3	AD	134934/ 187601	Múltiplas suturas	Displasia esquelética letal neonatal com encurtamento de ossos longos e fêmures retilíneos. Crânio em trevo, macrocefalia com bossa frontal, platispondilia, cavidade

		fibroblastos					torácica reduzida e abdome em sino.
<b>Síndrome 3MC tipo 2</b>	<i>COLEC11</i>	Colectina 11	2p25.3	AR	612502/ 265050	Metópica	Hipertelorismo, blefaroptose, sobranceiras arqueadas, fenda labiopalatina, perda auditiva, sinostose radioulnar, anomalias genitais e vesicorenais.
<b>Síndrome Craniofrontonasal</b>	<i>EFNB1</i>	Efrina-B1	Xq13.1	LXD	300035/ 304110	Coronal	Hipertelorismo, ponta nasal bífida, anomalias torácicas, ranhuras longitudinais das unhas, mulheres portadoras mais gravemente afetadas que homens hemizigotos.
<b>Síndrome de Antley-Bixler com alterações genitais e anomalias de esteroidogênese</b>	<i>POR</i>	Citocromo oxidoreductase P450	7q11.23	AR	124015/ 201750	Múltiplas suturas	Braquicefalia, hipoplasia da face média, proptose, estenose de coanas, sinostose rádio-umeral, fêmur arqueado, contraturas articulares múltiplas, anormalidades genitais, hiperplasia adrenal congênita.
<b>Síndrome de Apert</b>	<i>FGFR2</i> ( <i>p.S252W</i> , <i>p.P253R</i> )	Receptor 2 de fatores de crescimento de fibroblastos	10q26.13	AD	176943/ 101200	Múltiplas suturas	Turribrachicefalia, hipoplasia de face média, estenose de coanas, dilatação de ventrículos cerebrais, anquilose de cotovelos, sindactilia complexa de mãos e pés. Fusão de vértebras cervicais, mais comumente em C5-C6, defeitos cardíacos e gastrointestinais. Pode haver malformações cerebrais, incluindo agenesia de corpo caloso e atrofia cortical.
<b>Síndrome de Beare-Stevenson</b>	<i>FGFR2</i> ( <i>p.S372C</i> , <i>p.Y375C</i> )	Receptor 2 de fatores de crescimento de fibroblastos	10q26.13	AD	176943/ 123790	Múltiplas suturas	Crânio em trevo frequentemente observado, atresia de coanas, pregas cutâneas cervicais e em couro cabeludo, acantose nigricans das regiões flexurais, coto umbilical proeminente. Hipoplasia de face média, deficiência intelectual, escroto bífido, estenose pilórica e ânus anteriorizado.
<b>Síndrome de Bohring-Opitz</b>	<i>ASXL1</i>	Regulador transcricional <i>additional sex combs like 1</i> ( <i>Drosophila</i> )	20q11.21	AD	612990/ 605039	Metópica	Atraso de desenvolvimento, exoftalmia, nevos flâmicos em fronte, fissuras palpebrais oblíquas para cima, desvio ulnar dos punhos e articulações metacarpofalangeanas, lábio superior em forma de tenda, disfagia severa. <b>Cont.</b>
<b>Síndrome de Carpenter tipo I</b>	<i>RAB23</i>	Proteína RAB23 relacionada ao Ras	6p11.2	AR	606144/ 201000	Múltiplas suturas	Obesidade, defeitos cardíacos, polissindactilia, encurtamento ou agenesia das falanges médias, genu valgo, agenesia molar, hipogenitalismo, hérnia umbilical, deficiência intelectual.

<b>Síndrome de Carpenter tipo II</b>	<i>MEGF8</i>	<i>Multiple EGF-like-domains 8</i>	19q13.2	AR	614976/ 604267	Metópica	A craniossinostose é em geral menos grave que na síndrome de Carpenter causada por mutações no gene <i>RAB23</i> . As características incluem hipertelorismo com ponte nasal larga, epicanto, fissuras palpebrais oblíquas para cima, sobranceiras arqueadas, defeitos de lateralização, hérnia umbilical, tendência a obesidade infantil, criptorquidia, braquidactilia, sindactilia e polidactilia pré-axial.
<b>Síndrome de Crouzon</b>	<i>FGFR2</i>	Receptor 2 de fatores de crescimento de fibroblastos	10q26.13	AD	176943/ 123500	Múltiplas suturas	Proptose, hipoplasia da face média, mãos e pés clinicamente normais. Pode apresentar forma leve, com apresentação na infância tardia, com pressão intracraniana elevada. Hidrocefalia é frequentemente observada e pode haver herniação tonsilar crônica, melhor observada à ressonância magnética de crânio.
<b>Síndrome de Crouzon com acantose nigricans</b>	<i>FGFR3</i> (p.A391E)	Receptor 3 de fatores de crescimento de fibroblastos	4p16.3	AD	134934/ 612247	Múltiplas suturas	As características faciais assemelham-se à síndrome de Crouzon, mas a pele é caracteristicamente afetada por acantose nigricans que se desenvolve durante a primeira década de vida; estenose de coanas, hidrocefalia e cementoblastomas da mandíbula.
<b>Síndrome de Hamamy</b>	<i>IRX5</i>	<i>Iroquois-class homeodomain protein 5</i>	16q12.2	AR	606195/ 611174	Múltiplas suturas	Hipertelorismo, sobranceiras lateralmente esparsas, miopia, ponte nasal ampla, hipoplasia do aparelho salivar e lacrimal, palato alto e arqueado, hipodontia, anormalidades auriculares, deficiência auditiva neurossensorial, fraturas dos ossos longos, displasia do quadril, defeitos cardíacos congênitos.
<b>Síndrome de Jackson-Weiss</b>	<i>FGFR2</i>	Receptor 2 de fatores de crescimento de fibroblastos	10q26.1	AD	123150/ 176943	Coronal	Acroturricefalia, hipertelorismo com exoftalmos e hipoplasia de face média. Hálucos grandes e desviados medialmente, sindactilia cutânea e sinostose tarso-navicular e calcaneonavicular. Usualmente têm desenvolvimento normal.
<b>Síndrome de Muenke</b>	<i>FGFR3</i> (p.P250R)	Receptor 3 de fatores de crescimento de fibroblastos	4p16.3	AD	134934/ 602849	Coronal	Características inespecíficas, síndrome definida molecularmente. Sinostose pode ser unicoronal, bicoronal ou ausente. Pode ocorrer macrocefalia com ou sem cranioestenose, braquidactilia leve, epífises cônicas, fusão carpo-tarsal. Ocorre deficiência intelectual leve e perda auditiva neurossensorial de frequências baixas a

Cont.

							intermediárias em até um terço dos casos. O diagnóstico é baseado na identificação da variante patogênica p.Pro250Arg no gene <i>FGFR3</i> .
<b>Síndrome de Pfeiffer</b>	<i>FGFR1(p.P252R)</i>	Receptor 1 de fatores de crescimento de fibroblastos	8p11.23-p11.22	AD	136350/101600	Coronal	Características craniofaciais são mais leves que na síndrome de Pfeiffer relacionada ao <i>FGFR2</i> , mas as malformações dos membros tendem a ser mais graves, com sindactilia cutânea marcada, especialmente dos três dígitos centrais, polegares e háluces largos e medialmente desviados, algumas vezes com <i>sandal gap</i> acentuado.  Existem três apresentações, tipos I, II e III:  Tipo I: Mais comum, hipertelorismo, perda auditiva com estenose ou atresia de conduto com hipoplasia ou aumento da cavidade do ouvido médio.  Tipo II: Crânio de trevo, proptose severa.  Tipo III: Características dos tipos I e II com deficiência intelectual e hidrocefalia.
	<i>FGFR2</i>	Receptor 2 de fatores de crescimento de fibroblastos	10q26.13	AD	136350/101600	Múltiplas suturas	Fácies crounozoide, polegares e háluces largos. Ocasionalmente crânio de trevo, hidrocefalia, megalencefalia, anomalias da amígdala e do hipocampo, proptose com alterações da câmara anterior, fusão dos anéis traqueais, anquilose dos cotovelos e cauda sacrococcígea. Similarmente à síndrome de Pfeiffer relacionada ao <i>FGFR1</i> , classifica-se clinicamente em subtipos I, II e III.
<b>Síndrome de Saethre-Chotzen</b>	<i>TWIST1</i>	<i>Twist family bHLH transcription factor 1</i>	7p21.1	AD	601622/101400	Coronal	Linha anterior de implantação do cabelo baixa, assimetria facial, ptose palpebral, fendas palpebrais oblíquas para baixo, hipertelorismo, pregas epicânticas. Comprometimento visual, deficiência auditiva, ponte nasal baixa, hipoplasia da face média, má oclusão, obstrução de canais lacrimais, orelhas pequenas com crus hélice proeminente também podem estar presentes. As alterações dos membros incluem braquidactilia, sindactilia cutânea, clinodactilia do quinto dedo e hálux largo.
<b>Síndrome de</b>	<i>SKI</i>	<i>V-ski avian</i>	1p36.33	AD	164780/	Múltiplas	Distúrbio sistêmico do tecido conjuntivo com

Cont.

---

<b>Shprintzen-Goldberg</b>	<i>sarcoma viral oncogene homolog</i>	182212	suturas	hipertelorismo, micrognatia, palato alto e arqueado, proptose, aracnodactilia, contraturas articulares, deformidades do pectus, escoliose, aneurisma da raiz aórtica, prolapso da válvula mitral, atraso no desenvolvimento e comprometimento cognitivo.
----------------------------	---	--------	---------	--

---

AD: Autossômica dominante; AR: Autossômica recessiva; LXD: Ligado ao X dominante. FONTE: *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM); KRUSZKA *et al.*, 1993-2018; ROBIN *et al.*, 1998-2018; KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2018; HEUZÉ *et al.*, 2014; TWIGG e WILKIE, 2015; PASSOS-BUENO *et al.*, 2008.

O diagnóstico das síndromes de craniossinostose é realizado através de exame clínico, complementado por imagens radiográficas, ressonância nuclear magnética e ecocardiograma, dentre outros exames e avaliações clínicas adicionais.

O exame dos pais e demais familiares procurando por alterações de menor grau também pode auxiliar no diagnóstico, considerando a expressividade variável nos quadros de herança autossômica dominante. A história familiar relativa à ocorrência de malformações craniofaciais e outros defeitos congênitos deve ser documentada.

Indivíduos com síndromes de craniossinostose frequentemente apresentam anomalias de extremidades. As síndromes craniofaciais mais comumente associadas a anomalias de mãos e pés são as síndromes de Apert, Pfeiffer, Saethre-Chotzen e Carpenter, com grande variabilidade clínica (Tabela 3). As anomalias mais prevalentes incluem sindactilia, polegares e hálux alargados ou hipoplásicos, clinodactilia, fusões do carpo, braquidactilia, polidactilia e displasia radial (MCCARTHY *et al.*, 2012).

Um diagnóstico etiológico ou classificatório permite estimar prognóstico em relação ao desenvolvimento geral e psicomotor da criança e possíveis anomalias adicionais a serem investigadas. O diagnóstico também permite estimar o risco de recorrência, proporcionando adequado aconselhamento genético ao indivíduo e familiares, bem como discussão de alternativas reprodutivas (MATHIJSEN, 2015; MILLER *et al.*, 2016). O desempenho e interpretação do exame dismorfológico e o aconselhamento genético são algumas das competências de um geneticista clínico (MATHIJSEN, 2015).

Se um diagnóstico sindrômico é realizado clinicamente, o diagnóstico molecular específico pode ser solicitado. No entanto, investigações diagnósticas adicionais podem ser necessárias no caso de craniossinostoses sindrômicas sem diagnóstico clínico. A análise molecular também permite a identificação de familiares portadores de variantes com expressividade variável, bem como o diagnóstico pré-natal precoce (MUENKE e WILKIE, 2014).

## **2.5 – MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO DAS CRANIOSSINOSTOSES**

A etiologia das craniossinostoses é heterogênea, com contribuições de fatores monogênicos, cromossômicos, poligênicos e ambientais (MILLER *et al.*, 2016; BEEDERMAN *et al.*, 2014; TWIGG e WILKIE, 2015).

A craniossinostose ocorre mais comumente de forma isolada, mas uma minoria dos casos está associada a características clínicas adicionais como parte de uma síndrome,

provavelmente refletindo a ação de vias de sinalização pleiotrópica para padronizar e manter a sutura. Embora vários genes sejam conhecidos por causar craniossinostose síndrômica, uma causa genética subjacente conhecida pode ser identificada em apenas 24% dos casos (MILLER *et al.*, 2016; GOOS, 2017).

Mutações causais para craniossinostose foram identificadas principalmente nas síndromes de craniossinostose coronal, mais frequentemente nos genes *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST1*, *ERF*, *TCF12* e *EFNB1*, mas a lista de novos genes envolvidos em síndromes menos prevalentes é crescente, especialmente nas últimas décadas (HEUZÉ *et al.*, 2014; MILLER *et al.*, 2016). Mais de cinquenta outros genes foram identificados como associados às craniossinostoses, porém estes genes-alvo mais raros não tendem a ser incluídos em painéis de testes moleculares, a menos que indicado por características clínicas específicas (MILLER *et al.*, 2016).

Por outro lado a etiologia genética da craniossinostose não-sindrômica permaneceu pouco conhecida até muito recentemente. Mutações raras em *FGFR*, *TWIST1*, *LRIT3*, *ALX4*, *IGFRI*, *EFNA4* e *RUNX2* têm sido relatadas em uma proporção menor de indivíduos com apresentação de craniossinostose isolada (GOOS, 2017).

A morfogênese do crânio está relacionada a um complexo mecanismo de regulação gênica. A maioria das mutações relacionadas a craniossinostoses afeta genes que codificam o receptor do fator de crescimento de fibroblastos (KAJDIC, 2017). Os fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs) são uma família de pelo menos 22 moléculas de sinalização que regulam a proliferação, diferenciação e migração celular através de uma variedade de vias moleculares. Eles atuam na angiogênese, cicatrização de feridas, desenvolvimento de membros, indução de mesoderma e diferenciação neuronal padronizada. Sua ação se dá através da ligação aos receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFRs), uma família de quatro receptores de tirosina quinase que se ligam aos FGFs. Existem 4 isoformas humanas que interagem com pelo menos 22 FGFs (MUENKE *et al.*, 1998-2018), porém apenas o *FGFR1*, 2 e 3 são predominantemente expressos em tecidos epiteliais e mesenquimais e parecem contribuir para o desenvolvimento da craniossinostose. A ativação desses receptores resulta em dimerização e autofosforilação, afetando múltiplas vias moleculares a jusante, incluindo a sinalização de proteínas quinase C, SRC e WNT canônica (KOSTY e VOGEL, 2015).

A ligação do ligando ao receptor ocorre no segundo e terceiro domínios do tipo imunoglobulina (*Ig-like*), onde foi descrito o maior número de mutações em *FGFRs*. Após a ligação de um FGF, um *FGFR* dimeriza com outro *FGFR* através de uma série de resíduos de

cisteína nestes domínios. A dimerização promove a ativação da tirosina quinase, que inicia uma cascata complexa de sinais intracelulares, incluindo a ativação de *RUNX2*, um fator de transcrição chave na diferenciação de osteoblastos (KIM *et al.*, 2006). Estudos funcionais sugerem um mecanismo patogênico comum com ganho de função de FGFR nas síndromes de Pfeiffer, Apert, Muenke e Beare-Stevenson (WILKIE *et al.*, 2001), muitas vezes associado a uma mesma variante patogênica em *FGFR1*, *FGFR2* ou *FGFR3*. Sugere-se que este ganho de função esteja relacionado a aumento da afinidade do ligando, redução da especificidade do receptor e/ou aumento da atividade intrínseca do receptor (KOSTY e VOGEL, 2015), com subsequente ativação da via RAS/MAPK a jusante.

O RNA mensageiro de *FGFR1* e *FGFR2* é encontrado durante a embriogênese na cartilagem e nos precursores ósseos que formarão o esqueleto craniofacial e apical. No esqueleto apical, o FGFR1 é expresso em todo o broto do membro em desenvolvimento, enquanto o FGFR2 é expresso principalmente na camada ectodérmica externa (HAJIHOSEINI e HEATH, 2002).

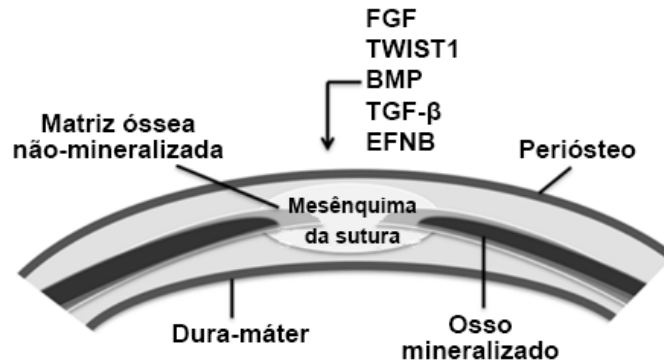
No caso das mutações mais comuns nos genes do *FGFR*, a atividade da via de sinalização RAS/MAPK é afetada. Esta via está envolvida em múltiplos processos de desenvolvimento que incluem a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos e condroblastos (WILKIE *et al.*, 2017).

O papel dessa via na formação do crânio e na fusão da sutura também é corroborado pelo fato de que a craniossinostose foi observada em vários pacientes com RASopatias (distúrbios causados por mutações germinativas em genes que codificam proteínas da via RAS/MAPK). Além disso, mutações no gene *ERF*, codificando uma proteína efetora da via de sinalização RAS/MAPK, foram descritas em indivíduos com fechamento prematuro de sutura única ou múltipla (KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2018).

Além dos genes *FGFR*, outros genes como *RUNX2* e *POR* também estão envolvidos na proliferação osteogênica, diferenciação e homeostase (HEUZÉ *et al.*, 2014). Outros genes importantes na patogênese da craniossinostose codificam proteínas envolvidas na migração de células progenitoras da mesoderme ou da crista neural e sua diferenciação durante a formação da sutura craniana, por exemplo, genes que codificam fatores de transcrição como *TWIST1*, *MSX2* e *ZIC1* (KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2018).



**Figura 5** – Ilustração das duas frentes osteogênicas, mesênquima intermediário, dura-máter subjacente e periósteo sobrejacente. Interações entre múltiplos componentes moleculares regulam o desenvolvimento da sutura craniana. Adaptado de KOSTY e VOGEL, 2015.



A via de sinalização de proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) também pode ter sua função alterada em pacientes com craniossinostose. Esta via está implicada na indução da osteogênese e condrogênese e na regulação da fusão da sutura. Neste grupo, mutações em genes que codificam os fatores de transcrição RUNX2 e MSX2 foram descritas em pacientes com displasia cleidocraniana e craniossinostose tipo II, respectivamente. Além disso, mutações nos genes *SMAD6* e *SMURF1*, que codificam os reguladores negativos desta via de sinalização, foram encontradas em pacientes com craniossinostose sagital ou metópica (KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2018).

O gene *RUNX2* e sua proteína associada são os principais reguladores da diferenciação e função dos osteoblastos. RUNX2 é um alvo a jusante das proteínas FGF, BMP e TWIST1. Já o gene *MSX2* codifica um fator de transcrição que atua na formação de padrões durante o desenvolvimento, e sugere-se que variantes neste gene aceleram a fusão de suturas (KOSTY e VOGEL, 2015).

Outra causa importante de craniossinostose são as mutações em heterozigose no gene *TWIST1*. Em contraste com as alterações em *FGFR*, variantes em *TWIST1* parecem resultar em haploinsuficiência funcional e, portanto, é observada uma gama mais ampla de variantes moleculares, incluindo mutações intragênicas, grandes deleções e translocações. A proteína TWIST1 é expressa nas células osteoprogenitoras dentro das suturas coronais e sagitais e acredita-se estar envolvida na proliferação e diferenciação de osteoblastos (KOSTY e VOGEL, 2015). Ela é um alvo da via de sinalização WNT/ $\beta$ -catenina, a qual regula a proliferação do mesênquima derivado da crista neural e a diferenciação de células-tronco mesenquimais em osteoblastos ou condrócitos (KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2018).

Além das alterações intragênicas também há inúmeras alterações cromossômicas associadas com as craniossinostoses. As anomalias cromossômicas estruturais, em sua maioria submicroscópicas, representam cerca de 6,7 a 40% dos casos de craniossinostose síndrômica em diferentes séries, apresentando principalmente fusão prematura de suturas metópica ou sagital (JEHEE *et al.*, 2008; KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2018). A alteração cromossômica melhor caracterizada relacionada à craniossinostose é a deleção ou translocação da região 7p21 que inclui o gene *TWIST1*. Além disso, as deleções de 9p22 ou 11q23-qter (síndrome de Jacobsen) estão associadas à trigonocefalia. Tais alterações cromossômicas podem apresentar penetrância incompleta (KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2018). É importante considerar a realização de investigação citogenética através de cariótipo e/ou hibridização genômica comparativa por array (aCGH) para pacientes com craniossinostose síndrômica sem um fenótipo específico, particularmente na presença de outras dismorfias e atraso de desenvolvimento.

O estudo das craniossinostoses foi transformado nas últimas duas décadas pela identificação de mutações patogênicas nas síndromes clássicas mais comuns e identificação de moléculas e vias-chave no desenvolvimento de suturas cranianas. A recente disponibilidade de abordagens complexas incluindo sequenciamento completo de exoma e genoma para a pesquisa em genética molecular acelerou a descoberta de genes e mutações em indivíduos com craniossinostose, no entanto, no momento tais investigações não têm suporte para o uso rotineiro em contexto clínico (HEUZÉ *et al.*, 2014, TWIGG e WILKIE, 2015; MILLER *et al.*, 2016).

### **2.5.1 – Craniossinostoses de Causa Secundária**

As craniossinostoses causadas pela presença de mutação em um único gene, chamadas formas monogênicas, podem ser divididas em dois grupos. No primeiro grupo, a mutação em um gene específico está sempre ligada à presença de craniossinostose, que é a principal característica da entidade clínica. As entidades do segundo grupo estão relacionadas a distúrbios da osteogênese, por exemplo, hipofosfatasia, osteoesclerose, mucopolissacaridose e demais doenças de depósito lisossômico, raquitismo carencial e hipertireoidismo, as quais predisõem ao desenvolvimento secundário de craniossinostose, embora o fechamento prematuro da sutura esteja presente na minoria dos casos (TWIGG e WILKIE, 2015).

Dentre os fatores causais de craniossinostose secundária estão também as malformações cerebrais, os fatores biomecânicos, teratogênicos, iatrogênicos, hematológicos e metabólicos.

Dentre os fatores biomecânicos podem-se destacar os fatores extrínsecos e intrínsecos. São exemplos de fatores extrínsecos as alterações posicionais fetais ou secundárias a deformidades uterinas causando craniossinostose no feto (TWIGG e WILKIE, 2015). Por outro lado a craniossinostose pode ocorrer secundariamente a condições intrínsecas que alteram as pressões exercidas sobre as suturas, como na microcefalia, encefalocele e outras malformações centrais e hidrocefalia (TWIGG e WILKIE, 2015).

Também há evidências de associação de craniossinostose fetal com uso materno de Fluconazol, Aminopterina, Metotrexate, Levotiroxina, Ciclofosfamida, Nitrofurantoína, Fenitoína, Retinoides, Clordiazepóxido, Oximetazolina, Varfarina e Valproato durante a gravidez (JOHNSON e WILKIE, 2011; MATHIJSEN, 2015; TWIGG e WILKIE, 2015). Também já foi descrito como fator de risco para craniossinostose o uso materno de álcool (MATHIJSEN, 2015).

Outro fator possivelmente relacionado é a hipoxemia antenatal, nos casos de tabagismo materno ou de mães residentes em áreas de alta altitude durante a gestação (MATHIJSEN, 2015; BUCHANAN e HOLLIER, 2016; TWIGG e WILKIE, 2015).

## **2.6 – ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA CRANIOSSINOSTOSE**

A suspeição inicial de craniossinostose é essencialmente clínica, baseada na história clínica e exame físico. As medidas cranianas devem ser realizadas rotineiramente na puericultura e auxiliam no diagnóstico. O reconhecimento precoce é fundamental e a demora em encaminhar a serviços de referência está associada a complicações clínicas e resultados cirúrgicos menos satisfatórios (MATHIJSEN, 2015).

Na maioria dos serviços, a confirmação é realizada por método de imagem. A imagem é essencial para o diagnóstico preciso, planejamento cirúrgico, avaliação pós-tratamento e identificação de anomalias coexistentes e complicações associadas à craniossinostose.

A radiografia de crânio é utilizada em alguns serviços como primeiro teste diagnóstico considerando menor custo e ampla disponibilidade. Apesar da radiografia ser considerada um exame com baixa sensibilidade, como primeiro teste diagnóstico complementar, fornece muitas informações e pode excluir a craniossinostose se todas as suturas cranianas estiverem claramente patentes. Alguns protocolos e consensos ainda recomendam a realização da

radiografia de crânio em todos os casos. É essencial, no entanto, que seja realizado e avaliado por clínicos e radiologistas experientes. A ultrassonografia de suturas cranianas é considerada por alguns autores como uma alternativa à radiografia de crânio (MATHIJSEN, 2015), no entanto não é um exame amplamente disponível. Para todos os métodos, a experiência da equipe na avaliação de exames de imagem proporciona maior confiabilidade (KHANNA *et al.*, 2011).

A tomografia de crânio com reconstrução tridimensional tem importância crescente no diagnóstico radiológico das craniossinostoses por auxiliar no planejamento terapêutico e caracterização da anormalidade estrutural. Devido à sua superior representação óssea é a principal técnica de imagem utilizada na avaliação da craniossinostose. Tal exame permite uma avaliação detalhada da abóbada e da base do crânio, além de avaliar as alterações secundárias à craniossinostose nas fossas cranianas, órbitas e ossos da face (KHANNA *et al.*, 2011; MATHIJSEN, 2015).

A tomografia computadorizada é particularmente útil na avaliação pré-operatória da deformidade da calvária, das alterações intracranianas agudas pós-operatórias imediatas, como sangramentos, e no acompanhamento pós-operatório da calvária em longo prazo (KHANNA *et al.*, 2011). É considerada útil também no diagnóstico diferencial entre a plagiocefalia por estenose lambdoide e a plagiocefalia posicional (BADVE *et al.*, 2013).

Uma sutura prematuramente fundida mostra esclerose perissutural, linearidade, ponte óssea ou ausência da sutura em uma radiografia simples de crânio ou imagem tomográfica. Sinais secundários ao aumento da pressão intracraniana, como a aparência em prata batida<sup>8</sup>, também são observados em casos graves (KIM *et al.*, 2016; MATHIJSEN, 2015).

A hipótese diagnóstica pode ser levantada desde a fase intrauterina, por meio da ultrassonografia ou ressonância magnética fetal. Outras patologias que resultam em assimetria craniofacial devem ser diferenciadas de craniossinostoses na investigação inicial, dentre elas a plagiocefalia posicional, torcicolo congênito, microssomia facial e paralisia facial congênita (BADVE *et al.*, 2013).

A ressonância magnética convencional geralmente não é confiável na identificação de suturas individualmente. Entretanto, recentemente, Eley e colaboradores descreveram uma nova sequência de ressonância magnética eco gradiente que minimiza o contraste dos tecidos

---

<sup>8</sup> Prata batida: também conhecido como *copper beaten skull*, refere-se à proeminência de marcas circunvolucionais (impressões girais na tábua interna do crânio), em geral associada à elevada pressão intracraniana.

moles e pode demonstrar suturas cranianas normais com hiperintensidade distinta do sinal dos ossos cranianos (KIM *et al.*, 2016).

Vale destacar que a ressonância magnética é indicada como técnica de imagem complementar nos casos de craniossinostose sindrômica considerando a possibilidade de hipertensão intracraniana, hidrocefalia e malformações encefálicas subjacentes, incluindo a malformação de Chiari tipo I, presente em até 70% dos casos de síndrome de Crouzon, por exemplo (CINALLI *et al.*, 2005).

## **2.7 – CONSEQUÊNCIAS DO FECHAMENTO PREMATURO DE SUTURAS**

Os pacientes com craniossinostose não tratados cirurgicamente ou tratados tardiamente podem desenvolver múltiplas complicações, dentre elas hipertensão intracraniana, que ocorre em até 60% das crianças com craniossinostose complexa e 20% dos portadores de craniossinostose simples; distúrbios do crescimento e desenvolvimento; alterações visuais, auditivas e de linguagem (KIM *et al.*, 2016; HAIDAR, 2004).

A deformidade craniana pode secundariamente acometer as órbitas, a base do crânio e a face, e levar a comprometimento das vias aéreas e compressão encefálica. Alterações no formato do crânio podem levar também a comprometimento estético de intensidade variável com graves consequências psicossociais secundárias (MATHIJSSSEN, 2015).

O crescimento e o formato anômalo da caixa craniana podem ocasionar complicações como hipertensão intracraniana e hidrocefalia, má perfusão encefálica, obstrução das vias aéreas, comprometimento visual e auditivo (COHEN JR e MACLEAN, 2000).

Existe associação com prejuízos à função cognitiva, comportamento e desenvolvimento neuropsicomotor, incluindo atraso global de desenvolvimento. Raybaud e Di Rocco (2007) sugerem a definição de três formas de comprometimento do sistema nervoso central, observadas nas craniossinostoses sindrômicas: A distorção global do encéfalo originada e mantida por fatores mecânicos, relacionados às deformidades da calota craniana; a herniação tonsilar crônica (malformação de Chiari I), consequência do efeito mecânico do crânio fusionado precocemente e da fossa posterior reduzida; as anormalidades que envolvem seletivamente o parênquima encefálico, provavelmente originárias de uma alteração primária do tecido neuronal.

Deficiência visual, auditiva e da fala podem decorrer também do envolvimento de nervos cranianos e implicar em novas morbidades ou em agravamento de disfunção cognitiva

presente. A relação exata entre anormalidades estruturais e de desenvolvimento permanece incerta. Até o momento, a relação entre a correção cirúrgica de craniossinostose e o impacto sobre o desenvolvimento neurológico permanece igualmente inconclusiva, porém sugere-se que o diagnóstico e a terapêutica precoce conduzem a melhores desfechos (KAPP-SIMON *et al.*, 2007; STARR *et al.*, 2012; CHIEFFO *et al.*, 2010; MATHIJSEN, 2015). Sabe-se que o comprometimento do sistema nervoso central nas craniossinostoses é mais frequente quando ocorre craniossinostose complexa, ou seja, múltiplas suturas são afetadas (BUCHANAN e HOLLIER, 2016).

## **2.8 – ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

O plano de cuidados de cada paciente deve ser individualizado considerando as necessidades médicas, cirúrgicas e psicossociais. A comunicação entre os membros da equipe é essencial para desenvolver e implementar os planos terapêuticos (MCCARTHY *et al.*, 2012). Atualmente, o pilar do tratamento da craniossinostose é a cirurgia, aliada ao apoio de especialidades como Fonoaudiologia, Fisioterapia e Psicologia clínica (MATHIJSEN, 2015).

O cuidado de recém-nascidos e lactentes com sinostose de múltiplas suturas é direcionado para a manutenção da via aérea, suporte alimentar, proteção ocular e detecção e tratamento da hipertensão intracraniana. A dificuldade respiratória pode exigir uma avaliação urgente, necessitando de suporte de pressão positiva contínua nas vias aéreas, colocação de *stents* nasais, amigdalectomia e/ou adenoidectomia, dilatação coanal, avanço precoce da face média ou traqueostomia (JOHNSON e WILKIE, 2011).

O manejo cirúrgico eletivo da craniossinostose tem três objetivos principais, que são corrigir a deformidade craniana, prevenir sua progressão e reduzir o risco futuro de aumento da pressão intracraniana. O objetivo do tratamento é restaurar a aparência normal do crânio e aumentar o volume craniano para que o cérebro em crescimento possa ser acomodado sem quaisquer efeitos de pressão nas estruturas vitais (JOHNSON e WILKIE, 2011; SHARMA, 2013).

A abordagem precoce propicia melhores resultados estéticos e funcionais, e evita a compressão do encéfalo. Além de equipe neurocirúrgica e/ou craniofacial treinada, é fundamental uma equipe multidisciplinar habilitada para o diagnóstico isolado ou sindrômico, seguimento clínico e reconhecimento precoce de complicações (COHEN *et al.*, 2004; MATHIJSEN, 2015).

O tratamento cirúrgico precoce é indicado para a maioria dos indivíduos com craniossinostose por razões funcionais e estéticas. Existem diversas técnicas cirúrgicas para a correção das craniossinostoses, a depender do centro de referência, experiência, sutura acometida, gravidade da deformidade craniana ou craniofacial, associação com outras malformações e idade da criança no momento do diagnóstico. O consenso para o momento ideal para a abordagem cirúrgica é entre os 6 e 12 meses de vida, porém pode variar de acordo com as técnicas, protocolos locais, experiência da equipe e idade ao diagnóstico (SHARMA, 2013; COHEN *et al.*, 2004; MATHIJSEN, 2015).

Casos sindrômicos também podem requerer avanço para correção de deformidades da face média. Anteriormente, esses casos exigiam procedimentos cirúrgicos extensos, mas com a recente disponibilidade de sofisticadas técnicas de distração, a cirurgia tornou-se menos extensa e produziu melhor correção óssea e de tecidos moles (SHARMA, 2013). Técnicas relativamente novas no tratamento da sinostose de sutura única são a distração por molas e a distração osteogênica.

A avaliação com anestesista pediátrico experiente no manejo da via aérea difícil é importante para minimizar o risco cirúrgico especialmente em pacientes sindrômicos, e essas crianças precisam ser mantidas em unidades de terapia intensiva pediátrica em pós-operatório. O espaço morto extradural criado pelos avanços geralmente é preenchido pelo cérebro em expansão em algumas semanas. Estes pacientes podem apresentar ainda perda sanguínea significativa durante a cirurgia e necessitam de reposição volêmica adequada (SHARMA, 2013; MCCARTHY *et al.*, 2012).

Malformações associadas, como sindactilia, fenda palatina, polidactilia e cardiopatias congênitas, também podem requerer abordagem cirúrgica (JOHNSON e WILKIE, 2011).

Após a cirurgia, o tratamento não é concluído. Recomenda-se o acompanhamento regular durante toda a infância, particularmente para monitorar os sintomas de hipertensão intracraniana, como cefaleia, alterações comportamentais ou declínio cognitivo (JOHNSON e WILKIE, 2011). Somente através de acompanhamento regular é possível detectar precocemente fechamento das suturas cranianas e oferecer à criança uma reoperação; no entanto, reoperações são raramente necessárias (MATHIJSEN, 2015).

O acompanhamento de pacientes com craniossinostose é recomendado pelo menos até a idade de 18 anos, quando o crescimento do crânio em geral está completo e é recomendável que a equipe multidisciplinar possa oferecer atendimento psicossocial durante cada fase do tratamento (MATHIJSEN, 2015).

Em famílias com condições hereditárias, o gerenciamento de informações é parte fundamental do tratamento, para que os indivíduos compreendam a própria condição e compreendam as implicações relacionadas ao risco genético para familiares (MCCARTHY *et al.*, 2012; MATHIJSEN, 2015). Mathijssen (2015) destaca que é fundamental que haja estratégias de educação contínua não apenas dentro da equipe, mas também ao acessar pacientes e familiares, através do aconselhamento genético e de ferramentas de comunicação. Sugere ainda que o centro de atendimento forneça informações atualizadas, de modo facilmente compreensível, tanto verbalmente quanto através de materiais informativos.

O tratamento cirúrgico permanece crítico no atendimento clínico e no desfecho dos pacientes afetados pela craniossinostose e possivelmente continuará a ser a base do tratamento no futuro. No entanto, dados os avanços significativos na compreensão das etiologias biomoleculares do desenvolvimento de suturas e a identificação de vias de sinalização patologicamente ativadas nas craniossinostoses, levanta-se a possibilidade futura do uso de terapias molecularmente dirigidas adjuvantes no futuro (JOHNSON e WILKIE, 2011; KOSTY e VOGEL, 2015).



### 3 – JUSTIFICATIVA

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre tem Serviço de Genética Médica, centro habilitado como Serviço de Referência em Doenças Raras, e Unidade de Cirurgia Crânio-maxilo-facial que têm avaliado inúmeros pacientes com craniossinostose ao longo dos anos, de modo integrado e multidisciplinar, integralmente através do Sistema Único de Saúde.

Considerando a craniossinostose como uma patologia com alta morbidade que pode levar a grave comprometimento físico e intelectual, há necessidade de ampliar o conhecimento acerca desta entidade clínica em nosso meio e reconhecer os aspectos clínicos e demandas de atenção à saúde dos indivíduos com craniossinostose.

Os custos da atenção à saúde nestas patologias são elevados e podem ser ainda maiores nos casos de não-tratamento, tratamento tardio ou ineficiente. O ônus em termos de morbidade, distúrbios emocionais, estigmatização e exclusão social recai não só sobre o indivíduo, mas também sobre sua família e a sociedade.

Até o momento, não existem séries de casos brasileiras voltadas à avaliação de características clínicas, fatores predisponentes e atenção à saúde destes indivíduos. No Brasil, de acordo com a Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações, foram desenvolvidos 23 projetos sobre craniossinostoses. Os estudos nacionais de caracterização de pacientes com craniossinostose realizados até o presente momento são escassos e direcionados ao diagnóstico clínico e molecular ou exclusivamente molecular de populações sindrômicas específicas, diagnóstico radiológico ou manejo terapêutico neurocirúrgico, fonoaudiológico e odontológico, além de relatos de caso e estudos maiores que estudaram as anomalias craniofaciais em geral.

## **4 – OBJETIVO**

### **4.1 – OBJETIVO GERAL**

Caracterizar clinicamente os casos de craniossinostose atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 2006-2016.

### **4.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever as características clínicas dos pacientes com craniossinostose;
- Descrever as suturas envolvidas;
- Estabelecer a frequência de craniossinostose síndrômica e não síndrômica na amostra;
- Avaliar a frequência de casos familiares de craniossinostose;
- Avaliar as circunstâncias e idade de diagnóstico da craniossinostose;
- Elaborar cartilha informativa sobre craniossinostose para pacientes e familiares.

## **5 – MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 – DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de estudo observacional de caráter exploratório-descritivo do tipo série de casos. Foram utilizados dados retrospectivos e prospectivos de casos de craniossinostose atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 2006 a 2016.

### **5.2 – POPULAÇÃO**

Pacientes com diagnóstico de craniossinostose em acompanhamento nos Ambulatórios de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre 2006 e 2016. Trata-se de ambulatórios para diagnóstico, seguimento e aconselhamento genético estabelecido em hospital terciário.

#### **5.2.1 – Critérios de Inclusão**

Pacientes com diagnóstico clínico e radiológico de fechamento prematuro de ao menos uma sutura craniana em acompanhamento no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 2006 a 2016.

#### **5.2.2 – Critério de Exclusão**

Dados em prontuário incompletos.

## **5.3 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto de pesquisa foi submetido a apreciação pela Comissão de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e aprovado sob o número 68819217900005327, projeto 18-0095 (Anexo B), com concessão de Termo de compromisso para uso de dados retrospectivos.

Os indivíduos avaliados prospectivamente tiveram sua participação neste estudo autorizada por eles próprios ou pelos seus responsáveis, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndices A e B).

Na presente investigação, guardou-se o anonimato dos sujeitos participantes e de seus dados clínicos. Os dados clínicos e demográficos foram registrados e analisados de modo a não permitir a identificação dos indivíduos.

## **5.4 – PROCEDIMENTOS**

### **5.4.1 – Procedimentos Clínicos**

Os dados foram obtidos entre 2016 e 2017. Foi realizada revisão de prontuário, além de consultas clínicas consistindo em entrevista, coleta de heredograma e exame clínico. Ocasionalmente, como parte do exame clínico dismorfológico, pais e demais familiares presentes em consulta também foram examinados.

A revisão de prontuários e os dados prospectivos foram obtidos de modo padronizado, por um revisor único. Foram coletados os seguintes dados:

- Dados demográficos, data de nascimento, idade e sexo.
- História familiar, idade dos pais no momento do nascimento, recorrência familiar de malformações craniofaciais e consanguinidade parental. Casos familiares foram registrados através de heredograma de forma codificada para inclusão neste trabalho.
- Informações pré e perinatais, tais como exposições medicamentosas, infecciosas, tóxicas e intercorrências gestacionais. Dados de parto e do exame e antropometria do recém-nascido foram registrados quando disponíveis. Para recém-nascidos prematuros, ou seja, com idade gestacional inferior a 37 semanas, utilizou-se como referência o perímetro cefálico segundo a tabela do Estudo Intergrowth (VILLAR *et al.*,2014). Para os recém-nascidos a termo, com 37 a 42 semanas de gestação, as curvas da Organização Mundial da Saúde (OMS) foram utilizadas (WHO, 2006).
- Exame físico incluindo exame dismorfológico e antropometria. Dados antropométricos foram interpretados de acordo com as curvas da OMS até os 19 anos. A avaliação antropométrica para prematuros foi realizada considerando-se a idade gestacional corrigida até os 24 meses conforme recomendação da OMS (WHO, 2006). Para indivíduos avaliados inicialmente na idade adulta a medida do perímetro cefálico foi interpretada com base nas curvas disponíveis em Jones *et al.* (2013).
- Dados relativos a circunstância de diagnóstico da craniossinostose como data de diagnóstico por imagem e qual achado inicial motivou encaminhamento e investigação.

- Dados relativos à realização de cirurgia para correção de craniossinostose e/ou descompressão craniana. Além disso, dados relativos a cirurgias por outras morbidades e malformações foram registrados.

- Presença de comorbidades e sintomas relacionados a complicações da craniossinostose como alterações visuais, auditivas e neurológicas.

- Dados de desenvolvimento motor: de acordo com as curvas de desenvolvimento propostas pela Organização Mundial da Saúde (Anexo A), sendo classificado em atraso do desenvolvimento motor e desenvolvimento típico (OMS, 2006).

- Presença de deficiência intelectual estabelecida, sendo definida quando testagem psicodiagnóstica (WISCIII ou IV) prévia confirmatória.

- Uso de vias alternativas de alimentação (gastrostomia, sonda nasogástrica e nasoentérica) ou respiratórias (traqueostomia).

#### **5.4.2 – Procedimentos Complementares**

Exames prévios realizados pelos pacientes foram revisados e registrados, incluindo radiografias, ecografias e tomografias computadorizadas de face e crânio com e sem reconstrução tridimensional.

Dados de registro de exame físico e tomografias com reconstrução tridimensional foram utilizados para definir a forma craniana. Dados de exames de imagem foram utilizados para definir suturas fechadas precocemente, considerando-se a idade do indivíduo no momento da realização do exame para caracterização de estenose prematura de suturas, de acordo com as idades constantes na Tabela 1. Casos com dados discordantes em relação a imagem e laudo interpretativo foram discutidos com serviço de radiologia e com médica geneticista dismorfologista.

Considerou-se acometimento de ambos os lados da sutura coronal como acometimento de sutura única, quando não associado ao fechamento de outras suturas.

Foram revisados exames da investigação etiológica solicitados previamente de acordo com a indicação clínica, quando disponíveis, incluindo cariótipo de bandas G, hibridização genômica comparativa por *array* (aCGH), Hibridização fluorescente *in situ* (FISH), exames moleculares e exames de investigação metabólica.

#### **5.5 – ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para o tratamento estatístico dos dados foram utilizados os programas Microsoft Excel, Office XP, e o programa S.P.S.S. versão 17.02.

Realizou-se análise descritiva dos dados.

As variáveis categóricas estão apresentadas como frequências e percentuais e as variáveis contínuas como médias, medianas e desvio padrão.

De modo a aferir a existência de associação entre as variáveis nominais e ordinais estudadas, foram efetuadas correlações bivariadas através da análise de qui-quadrado, sendo considerado um nível de confiança de 95%, ou seja,  $p \leq 0,05$ .

Os dados da amostra (sexo, idade de diagnóstico, outros casos na família, consanguinidade, fatores pré e perinatais, acometimento sutural e comorbidades) foram comparados de acordo com o diagnóstico de craniossinostose isolada ou síndrômica.

## **5.6 – ELABORAÇÃO DE CARTILHA INFORMATIVA**

Com vistas a facilitar o entendimento sobre as craniossinostoses, buscou-se desenvolver uma cartilha ilustrativa sobre a etiologia, diagnóstico, seguimento e terapêutica das craniossinostoses, tendo a presente revisão bibliográfica como embasamento teórico.

As imagens desenvolvidas para o presente trabalho foram adaptadas visando à facilitação da compreensão e instrumentação ilustrada da explicação aos familiares e pacientes no contexto clínico e de aconselhamento.

Além disso, foi utilizada linguagem simples, objetivando promover a identificação do paciente com o texto e manter a sua iniciativa no processo da educação em saúde.

Os passos do processo de elaboração das cartilhas educativas foram: 1) Caracterização preliminar dos sujeitos deste estudo; 2) Processo de construção das cartilhas informativas.

O material será disponibilizado sob forma impressa após submissão à Coordenadoria de Comunicação local. Desta forma, objetiva-se que seja um meio de difusão de conhecimento atual, conciso e acessível.

Os programas utilizados para a confecção da cartilha foram Illustrator e Adobe Photoshop para a criação das imagens e Microsoft Office Publisher para elaboração do folheto.

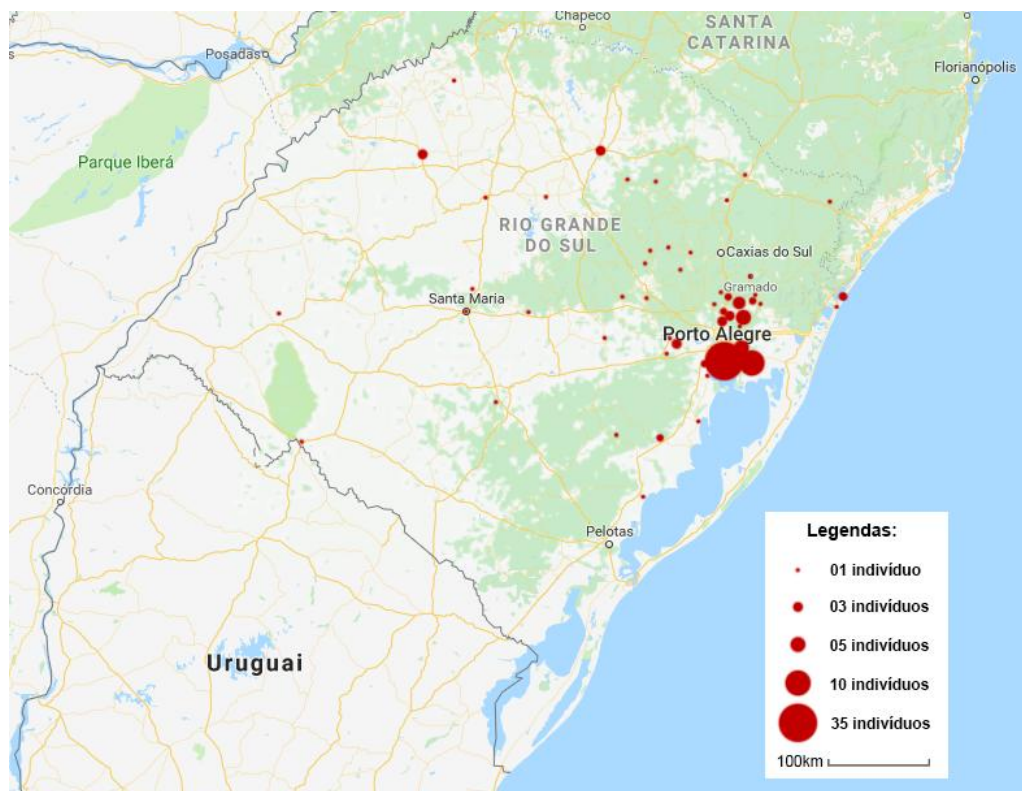
## 6 – RESULTADOS

Durante o período de 2006 a 2016, foram avaliados 133 casos de craniossinostose no serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Considerando-se os critérios de exclusão previamente descritos, 12 indivíduos (9,02%) foram excluídos da análise por insuficiência de dados clínicos disponíveis.

Fizeram parte do presente estudo 121 indivíduos de 115 famílias diferentes, com idades compreendidas entre 1,2 e 50,9 anos de idade. A Tabela 4 resume as características da amostra e a Figura 6 demonstra as cidades de origem do encaminhamento à atenção terciária.

**Tabela 4 - Caracterização da amostra (n=121)**

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N</b>	<b>Percentual (%)</b>
<b>GÊNERO</b>		
Feminino	55	45,5
Masculino	66	54,5
<b>IDADE ATUAL (anos)</b>		
Média desvio-padrão	10,24 ± 9,11	
Mínimo-máximo	1,2 a 50,9	
<b>IDADE DE DIAGNÓSTICO DA CRANIOSSINOSTOSE (meses)</b>		
Média desvio-padrão	38,4 ± 46,64	
Mínimo-máximo	0 a 540	
<b>DADOS PERINATAIS</b>		
Internação neonatal	52	43,0
Intercorrências gestacionais	45	37,2
Exposição pré-natal	31	25,6
Prematuridade	21	17,4
Alteração do perímetro cefálico ao nascer	15	12,4
Baixo peso para idade gestacional	10	8,3
Gemelaridade	4	3,3
<b>HISTÓRIA FAMILIAR</b>		
Recorrência familiar de craniossinostose	19	15,7
Consanguinidade parental	6	5,0

**Figura 6** – Mapa ilustrativo da origem do encaminhamento dos indivíduos avaliados (n=121)

### 6.1 – SUTURAS CRANIANAS ENVOLVIDAS

Quanto às suturas envolvidas, foi observado acometimento de sutura única em 99 casos (81,8%) e múltiplas suturas em 22 casos (18,2%). A Tabela 5 classifica os casos de acordo com a sutura acometida.

**Tabela 5** – Classificação das craniossinostoses quanto às suturas acometidas (n=121)

<b>Sutura acometida</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Percentual (%)</b>
<b>Sutura única</b>	99	81,8
Metópica	41	33,9
Bicoronal	21	17,4
Sagital	21	17,4
Coronal direita	9	7,4
Coronal esquerda	4	3,3
Lambdaide	3	2,5
<b>Múltiplas suturas</b>	22	18,2
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>



Dentre os casos com envolvimento de múltiplas suturas, houve quatro casos (3,3%) com pansinostose; 3 casos (2,5%) de envolvimento bicoronal associado a sutura metópica e 3 casos (2,5%) de envolvimento sagital associado a sutura lambdoide.

Quanto ao formato do crânio, foram observados 43 casos (35,5%) de trigonocefalia; 29 casos (24%) de braquicefalia; 24 casos (19,8%) de dolicocefalia ou escafocefalia; 16 casos (13,2%) de plagiocefalia e 7 casos (5,8%) de turricefalia. Dois indivíduos não apresentavam alteração das proporções do crânio e foram diagnosticados devido à detecção de fechamento precoce de fontanelas.

## 6.2 – IDADE DE DIAGNÓSTICO E MOTIVO DE ENCAMINHAMENTO PARA AVALIAÇÃO

Quanto à idade de diagnóstico da craniossinostose, 40 indivíduos (33,1%) foram diagnosticados ao longo do primeiro mês de vida. Um total de 68 indivíduos (56,2%) foram diagnosticados até o sexto mês de vida e 86 indivíduos (71,1%) foram diagnosticados até os 12 meses de vida. Houve 35 indivíduos (28,9%) diagnosticados após os 12 meses. A Tabela 6 resume as razões de encaminhamento e investigação inicial.

Tabela 6 – Motivo da investigação inicial de craniossinostose (n=121)

Motivo da investigação inicial de craniossinostose	Frequência (n)	Percentual (%)
Alteração em formato do crânio	87	71,9
Achado ocasional ao exame físico dismorfológico	14	11,5
Fechamento precoce de fontanelas	8	6,7
História familiar de craniossinostose	5	4,2
Malformações pré-natais a esclarecer	4	3,3
Suspeita de Síndrome de Marfan	2	1,6
Achado em necrópsia de neonato com displasia esquelética	1	0,8
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100,0</b>

## 6.3 – CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DAS CRANIOSSINOSTOSES

No período, foram diagnosticados 84 casos (69,4%) de craniossinostoses sindrômicas, sendo 37 (30,6%) classificadas como não-sindrômicas.

Dentre os casos síndrômicos 38,1% (n=32) não têm diagnóstico definido e encontram-se em investigação. A Tabela 7 evidencia as diferentes síndromes diagnosticadas no grupo de casos síndrômicos.

**Tabela 7 – Diagnósticos clínicos síndrômicos (n=84)**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Percentual entre casos síndrômicos (%)</b>
Síndrome de Muenke	7	8,34
Síndrome de Apert	5	5,95
Síndrome Craniofrontonasal	4	4,76
Síndrome de Saethre-Chotzen	4	4,76
Cranioestenose secundária a malformação cerebral/encefálica	4	4,76
Síndrome de Crouzon	3	3,58
Anomalias cromossômicas	3	3,58
Síndrome de Pfeiffer	2	2,38
Distrofia miotônica tipo 1 forma congênita	2	2,38
Cefalopolissindactilia de Greig	2	2,38
Síndrome Schprinzen-Goldberg	2	2,38

Foram diagnosticados ainda 14 casos síndrômicos com os seguintes diagnósticos: Síndrome de Beckwith-Wiedemann; Hipofosfatasia; Síndrome de Coffin-Siris, Condrodisplasia metaepifisária; Distrofia torácica asfixiante de Jeune; Embriopatia diabética; Galactosemia forma não-clássica; Síndrome de Gorlin; Síndrome de Menkes; Picnodisostose; Sequência de Acinesia Fetal - Artrogripose congênita múltipla; Síndrome de Opitz; Síndrome de Angelman e Síndrome Trico-rino-falangeana tipo I (n=1).

Três indivíduos foram diagnosticados com anomalias cromossômicas, sendo um caso de microdeleção 10p15.1; um caso de síndrome de microduplicação 1p36 e um caso de trissomia parcial 1q41.

#### **6.4 – MALFORMAÇÕES ASSOCIADAS**

Malformações de extremidades foram descritas em 35,5% (n=43) dos indivíduos avaliados. As malformações mais frequentemente observadas estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8 – Malformações de extremidades observadas (n=43)

Malformação de extremidades observada ao exame clínico	Frequência (n)
Sindactilia	9
Braquidactilia	9
Alterações da morfologia ungueal	7
Alargamento de háluces e/ou polegares	6
Alterações da morfologia falangeana com confirmação radiográfica	2
Aracnodactilia	2
Encurtamento de metacarpos	2
Artrogripose congênita	2
Clinodactilia	2
Pés planos	2
Sinostose (exceto digital)	2
Prega palmar única	2

Dentre os indivíduos com sindactilia, cinco apresentaram sindactilia osteocutânea completa de mãos e pés, todos com diagnóstico clínico de síndrome de Apert.

Outras dismorfias maiores e/ou menores foram observadas em 92 indivíduos (76%). As malformações maiores mais frequentemente observadas estão resumidas na Tabela 9.

Tabela 9 – Malformações maiores mais prevalentes na amostra (n=84 casos síndrômicos)

Malformações maiores observadas	Frequência n (% de casos síndrômicos)
Malformações do sistema nervoso central	27 (32,1%)
Malformações cardiovasculares	18 (21,4%)
Anomalias genito-urinárias	14 (16,6%)
Micrognatía	13 (15,5%)
Fendas orais	7 (8,3%)
Malformações vertebrais	7 (8,3%)
Hérnia inguinal	4 (4,7%)
Espinha bífida	3 (3,5%)
Hérnia diafragmática	3 (3,5%)
Hipoplasia congênita da musculatura da parede abdominal (Prune-Belli)	2 (2,3%)
Hérnia umbilical	2 (2,3%)

Foi observado ainda um caso de onfalocele, artrogripose múltipla, atresia de coanas, imperfuração anal e microftalmia (n=1).

Treze indivíduos avaliados apresentaram micrognatia, incluindo dois casos de seqüência de Pierre Robin corrigida cirurgicamente.

Malformações cerebrais ou alterações do parênquima cerebral foram diagnosticadas em 27 indivíduos (22,3%). As malformações mais comumente observadas foram disgenesia ou agenesia de corpo caloso em 14 indivíduos (11,5%), encefalocele em três indivíduos (2,4%) e malformação de Arnold-Chiari tipo I em dois indivíduos.

Fendas orais foram observadas em sete indivíduos, sendo dois casos de fenda palatina, dois casos de fenda labiopalatina completa unilateral e um caso de fenda labial. Foram observados ainda dois casos de úvula bífida.

Houve ainda três casos de espinha bífida, sendo dois casos de espinha bífida oculta e um caso de mielomeningocele.

Malformações cardiovasculares foram observadas em 18 indivíduos. A Tabela 10 resume os defeitos cardíacos congênitos mais frequentes. Na amostra, 79 indivíduos (65,2%) não realizaram ecocardiograma e não tinham evidência clínica de cardiopatia. Outros 24 indivíduos tiveram investigação ecocardiográfica normal.

**Tabela 10 – Malformações cardiovasculares observadas (n=18)**

<b>Achados ecocardiográficos</b>	<b>Frequência (n)</b>
<b>Comunicação interatrial</b>	7
<b>Comunicação interventricular</b>	4
<b>Estenose pulmonar</b>	1
<b>Hipertensão pulmonar grave e desvio mediastinal</b>	1
<b>Hipoplasia de ventrículo esquerdo</b>	1
<b>Comunicação interventricular e interatrial, Ductus arterioso patente</b>	1
<b>Anomalia de Ebstein, Comunicação interatrial, Ductus arterioso patente, estenose supra-avalvar pulmonar e aórtica</b>	1
<b>Displasia e prolapso valvar mitral</b>	1
<b>Comunicação interatrial, insuficiência mitral e hipertrofia biventricular</b>	1
<b>Total</b>	<b>18</b>

A Tabela 11 resume as alterações de antropometria à primeira avaliação clínica (perímetro cefálico, peso e estatura para idade ao exame) conforme disponibilidade de dados antropométricos.

**Tabela 11 – Alterações antropométricas observadas**

<b>Alteração antropométrica</b>	<b>n (%)</b>
<b>Alteração PC/idade (n=104)</b>	34 (32,7%)
<b>Microcefalia</b>	19
<b>Macrocefalia</b>	15
<b>Alteração peso/idade (n= 100)</b>	19 (19,0%)
<b>Baixo peso</b>	11
<b>Obesidade</b>	8
<b>Alteração estatura/idade (n=94)</b>	15 (16,0%)
<b>Baixa estatura</b>	11
<b>Alta estatura</b>	4

## 6.5 – INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E GENÉTICA

No processo diagnóstico da craniossinostose, 42 indivíduos (34,7%) realizaram radiografia de crânio e todos, exceto um indivíduo, realizaram tomografia computadorizada de crânio com ou sem reconstrução tridimensional, na instituição de atenção terciária ou externamente.

Vinte indivíduos (16,5%) realizaram ecografia transfontanelar e 41 indivíduos (33,9%) realizaram ressonância magnética de crânio ao longo do processo diagnóstico.

Investigação citogenética por cariótipo convencional foi conduzida em 59 indivíduos (48,8%). Destes, 94,9% (n=56) tiveram cariótipo normal, um indivíduo (1,7%) apresentou polimorfismo e dois mostraram alterações citogenéticas (3,4%).

Investigação citomolecular por aCGH foi efetuada em cinco casos de apresentação sindrômica. Desses, um teve resultado normal e quatro evidenciaram microdeleção ou duplicação (Tabela 12).

**Tabela 12 – Resultados de exames de hibridização genômica por array alterados**

<b>Identificador</b>	<b>Resultado (Alteração, região, tamanho)</b>	<b>Frequência</b>
W1	Deleção 9q22.1-22.33 – 9,7Mb	1
M7	Deleção 10p15.1 - 319Kb	1
K5	Duplicação 1p36.33p36.22 – 8Mb – patogênica. Duplicação 1p35.3p34.3 – 7Mb – provavelmente patogênica.	1
R2	Duplicação 11p11.12 – 602Kb – Variante de significado incerto.	1
<b>Total</b>		<b>4</b>

Investigação molecular dirigida foi realizada em 35 indivíduos (29%), neste serviço ou externamente. Destes, 28 sujeitos realizaram pesquisa da variante p.P250R no gene *FGFR3*,

confirmando o diagnóstico de síndrome de Muenke em sete indivíduos de quatro famílias. A Tabela 13 destaca os 12 indivíduos diagnosticados molecularmente, com respectivos diagnósticos e variantes identificadas.

**Tabela 13 – Resultados moleculares confirmatórios (n=12)**

<b>Diagnóstico clínico e genético</b>	<b>Variantes patogênicas</b>	<b>Frequência (n)</b>
<b>Síndrome de Muenke</b>	<i>FGFR3</i> : c.749C>G (p.Pro250Arg) em heterozigose	7
<b>Distrofia miotônica tipo I</b>	<i>DMPK</i> : expansão de trinucleotídeos CTG em heterozigose	2
<b>Hipofosfatasia</b>	<i>ALPL</i> : c.571G>A (p. p.Glu191Lys)/c.1250A>G (p. p.Asn417Ser) em heterozigose composta	1
<b>Picnodisostose</b>	<i>CTSK</i> : c.830C>T (p.Ala277Val) em homozigose	1
<b>Síndrome craniofrontonasal</b>	<i>EFNB1</i> : c.717_723dupATTGTTC (p.Ala242Ilefs*79) em heterozigose	1
<b>Total</b>		<b>12</b>

Investigação dirigida para erros inatos do metabolismo foi conduzida em 16 indivíduos (13,2%). Um sujeito com catarata associada a craniossinostose de sutura metópica foi diagnosticado com Galactosemia não-clássica.

## 6.6 – COMPLICAÇÕES: MORBIDADE E MORTALIDADE

Sinais radiológicos de hipertensão intracraniana foram observados em 27 indivíduos (22,3%) e de hidrocefalia em nove indivíduos (7,4%) (Tabela 14).

**Tabela 14 – Complicações diagnosticadas (n=121)**

<b>Complicações diagnosticadas</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Percentual (%)</b>
<b>Atraso de marcos de desenvolvimento motor</b>	46	38
<b>Alterações visuais e oftalmológicas</b>	31	25,6
<b>Alterações respiratórias</b>	28	23,1
<b>Sinais radiológicos de hipertensão intracraniana</b>	27	22,3
<b>Epilepsia</b>	21	17,4
<b>Alterações do aparelho auditivo</b>	20	16,5
<b>Alterações comportamentais</b>	17	14
<b>Diagnóstico neurológico de TDAH</b>	11	9,1
<b>Hidrocefalia</b>	9	7,4

<b>Traqueostomia</b>	8	6,6
<b>Via alternativa de alimentação</b>	5	4,1
<b>Diagnóstico neurológico de TEA</b>	4	3,3
<b>Diagnóstico neurológico de TOD</b>	3	2,5

TDAH: Transtorno de Déficit de atenção e Hiperatividade; TOD: Transtorno Opositor Desafiador;  
TEA: Transtorno do Espectro Autista.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a queixa de cefaleia e sinais radiológicos de hipertensão intracraniana ( $p=0,076$ ).

Alterações motoras foram observadas em 21 indivíduos (17,4%), sendo hipotonia mais frequentemente observada ( $n=12$ ), seguida de síndrome piramidal ( $n=4$ ), restrição à mobilização passiva apendicular ( $n=3$ ), ataxia ( $n=1$ ) e tetania associada a tremores ( $n=1$ ).

Observou-se ainda que 71 indivíduos da amostra encontravam-se em idade escolar no momento da avaliação. A queixa de dificuldade escolar e baixo rendimento foi relatada por 28 indivíduos (39,4%) e o diagnóstico de deficiência intelectual com testagem psicodiagnóstica confirmatória foi realizado em 12 casos (16,9%).

As alterações visuais e oftalmológicas foram observadas à avaliação clínica e complementar de 31 indivíduos e estão detalhadas na Tabela 15.

**Tabela 15 – Alterações oftalmológicas (n=31)**

<b>Alteração visual e oftalmológica</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>Estrabismo</b>	7	22
<b>Catarata</b>	4	12,9
<b>Alterações refrativas</b>	4	12,9
<b>Ptose palpebral</b>	4	12,9
<b>Proptose significativa</b>	3	9,6
<b>Úlceras corneanas</b>	3	9,6
<b>Alterações do aspecto da papila óptica</b>	2	6,4
<b>Anisocoria</b>	1	3,2
<b>Coloboma de retina</b>	1	3,2
<b>Microftalmia</b>	1	3,2
<b>Ambliopia</b>	1	3,2
<b>Retinopatia (possivelmente relacionada à prematuridade)</b>	1	3,2

Alterações do aparelho auditivo foram observadas em 20 indivíduos da amostra, sendo a surdez neurosensorial a alteração mais frequentemente observada (Tabela 16).

**Tabela 16 – Alterações do aparelho auditivo observadas à avaliação clínica e complementar (n=20)**

<b>Alteração auditiva</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>%</b>
<b>Surdez neurosensorial</b>	8	6,6
<b>Hipoacusia em investigação</b>	6	5
<b>Efusão persistente bilateral com necessidade de tubos de ventilação</b>	5	4,1
<b>Surdez condutiva</b>	1	0,8

A taxa de óbito entre os indivíduos avaliados foi de 5% (n=6). A causa mais frequente de óbito foi sepse (n=3), seguida de insuficiência respiratória (n=2) e choque cardiogênico em um indivíduo com hérnia diafragmática congênita (n=1). A idade média de óbito foi 8,9 meses ( $\pm 4,87$ ). Todos os indivíduos que evoluíram a óbito tinham apresentação sindrômica de craniossinostose e não foram submetidos a procedimento cirúrgico do crânio.

### **6.7 – MANEJO TERAPÊUTICO**

Quanto ao manejo terapêutico, 58 indivíduos (52,1%) realizaram tratamento cirúrgico para craniossinostose e 18 indivíduos (14,9%) com definição de indicação cirúrgica aguardavam cirurgia no período da coleta de dados.

Cerca de um terço (31,4%) dos indivíduos avaliados realizou ao menos um procedimento cirúrgico não relacionado à craniossinostose.

### **6.8 – EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL**

Foi relatada exposição materna pré-natal a medicamentos, infecções sistêmicas, drogas lícitas e/ou ilícitas em 31 gestações (25,6%).

A exposição materna mais frequentemente relatada foi ao tabagismo, em 14 gestações (11,5%); seguida da exposição ao álcool em 7 gestações (5,78%). Infecções virais foram diagnosticadas em 5 gestações (4,1%), incluindo HIV (n=2); dengue e varicela (n=1); rubéola e herpes (n=1); e gripe A (n=1). Toxoplasmose gestacional foi diagnosticada em dois casos.

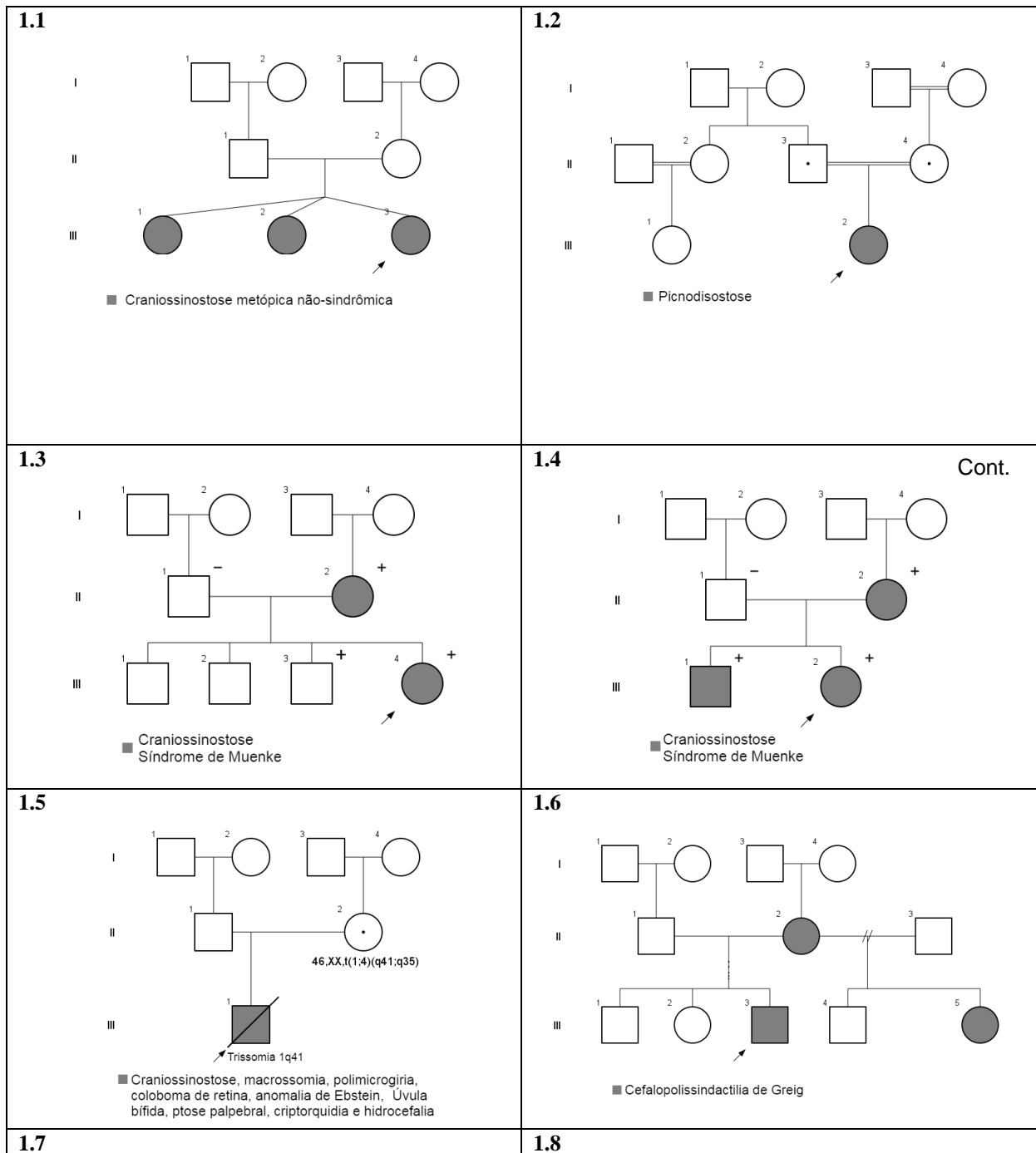
O uso de cocaína no período gestacional foi relatado em três casos (2,47%).

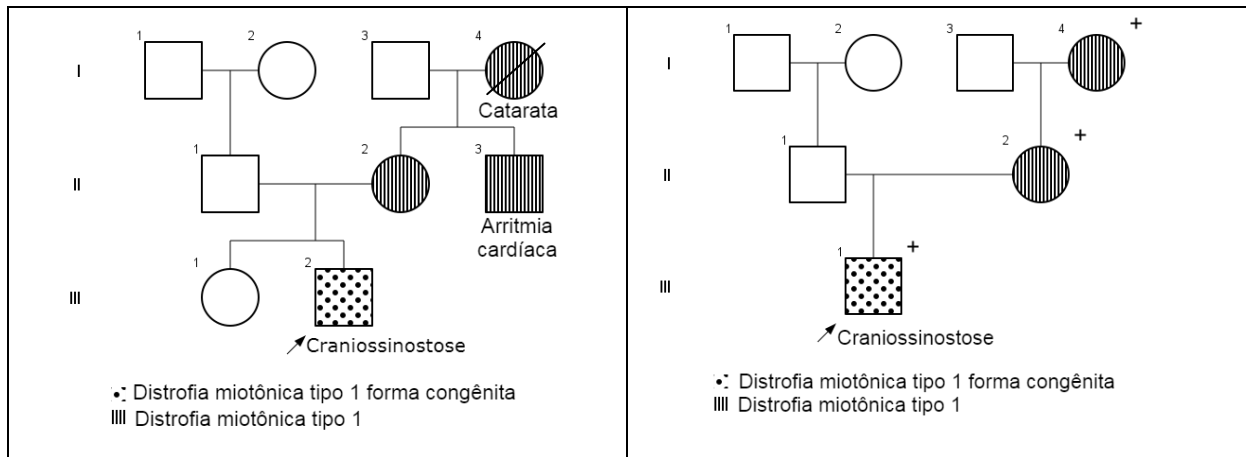
### **6.9 – HISTÓRIA FAMILIAR**



Foi relatada ou observada recorrência familiar de craniossinostose em 15,7% dos indivíduos avaliados. A frequência de consanguinidade parental na amostra foi de 5,0%. No quadro 1, destaca-se oito casos de recorrência familiar, história familiar informativa ou com implicações em termos de aconselhamento genético.

**Quadro 1** – Casos de craniossinostose avaliados no contexto familiar (seta: caso-índice; legendas específicas para cada subsecção)





## 6.10 – ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE GRUPOS DE CRANIOSSINOSTOSE DE APRESENTAÇÃO NÃO-SINDRÔMICA E SINDRÔMICA

A análise comparativa entre o grupo de indivíduos com craniostenose síndrômica e não síndrômica está detalhada na Tabela 17.

Tabela 17 – Comparação entre os grupos síndrômico e não-síndrômico

	GRUPO				RR	p-Valor
	Craniostenose Não-Sindrômica		Craniostenose Síndrômica			
	N	%	N	%		
<b>Idade atual (anos)</b>						
<b>Média desvio-padrão</b>	7,9 ± 6,1		11,3 ± 9,9			
<b>Idade de diagnóstico (meses)</b>						
<b>Média desvio-padrão</b>	15,1 ± 25,1		48,2 ± 109,4			
<b>Sexo</b>					0,747	0,387
<b>Feminino</b>	19	51,4%	36	42,9%		
<b>Masculino</b>	18	48,6%	48	57,1%		
<b>Acometimento múltiplas suturas</b>					3,636	0,005
<b>Sim</b>	3	8,1%	19	22,6%		
<b>Não</b>	34	91,9%	65	77,4%		
<b>Presença de malformação Cerebral</b>					11,825	0,001
<b>Sim</b>	1	2,70%	26	31,00%		
<b>Não</b>	36	97,30%	58	69,00%		
<b>Internação neonatal (n=94)</b>					4,371	0,003
<b>Sim</b>	7	28,0%	45	65,2%		
<b>Não</b>	18	72,0%	24	34,8%		
<b>Alterações respiratórias</b>					8,044	0,005
<b>Sim</b>	2	5,4%	26	31,0%		
<b>Não</b>	35	94,6%	58	69,0%		

<b>Alterações oftalmológicas</b>					1,256	0,262
<b>Sim</b>	7	18,9%	24	28,6%		
<b>Não</b>	30	81,1%	60	71,4%		
<b>Alterações auditivas</b>					4,780	0,029
<b>Sim</b>	2	5,4%	18	21,4%		
<b>Não</b>	35	94,6%	66	78,6%		
<b>Epilepsia</b>					3,178	0,075
<b>Sim</b>	3	8,1%	18	21,4%		
<b>Não</b>	34	91,9%	66	78,6%		
<b>Atraso de marcos de desenvolvimento</b>						
<b>Sim</b>	6	16,2%	40	47,6%	9,458	0,002
<b>Não</b>	31	83,8%	44	52,4%		

## 7 – DISCUSSÃO

O estudo das características fenotípicas e genotípicas através da revisão de prontuários e avaliação de indivíduos com craniossinostose atendidos no período de 10 anos nos ambulatórios de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre demonstra uma amostra amplamente heterogênea em termos clínicos, genéticos e terapêuticos. Este fato dificulta a análise comparativa, porém possibilita uma visão ampla da população assistida e reforça a importância da avaliação clínica personalizada e individualizada.

Os resultados do presente estudo devem ser interpretados considerando-se suas limitações, dentre as quais se destaca o viés de seleção. O padrão das características da craniossinostose desta instituição pode não ser representativo de outras regiões ou da nação como um todo, no entanto este é o primeiro estudo que avalia fenotipicamente uma amostra de indivíduos semelhante. Por fim, o presente estudo não leva em conta as diferenças socioeconômicas entre os pacientes, que podem ter afetado seu acesso ao sistema de saúde.

Em vista da análise retrospectiva e da grande heterogeneidade etária à avaliação, destacamos que vieses de memória são esperados quanto à análise de dados perinatais e de comorbidades da infância, marcos de desenvolvimento e escolaridade.

Observa-se que os indivíduos são procedentes de todas as regiões do estado do Rio Grande do Sul, onde este serviço representa referência em atenção terciária. A região metropolitana, mais populosa e povoada, concentra o maior número de casos encaminhados para avaliação.

No presente estudo observou-se uma razão de prevalência entre o sexo feminino e masculino de 1:1,2. Quando avaliados os casos de craniossinostose não-sindrômica de sutura sagital, observa-se uma razão de entre os sexos de 1:1,75. Conforme a literatura, a sinostose da sutura sagital é a craniossinostose simples não-sindrômica mais frequente e apresenta predomínio do sexo masculino, com razão de prevalência de um indivíduo do sexo feminino para cada 2,3 a 3,5 do sexo masculino (BOYADJIEV, 2007; BESSENYEI *et al.*, 2015; HEUZÉ *et al.*, 2014).

Quanto às suturas acometidas, observou-se predomínio de fechamento de sutura metópica, totalizando um terço dos casos. O fechamento simples de sutura sagital foi observado em 17,4% dos casos. Este é o tipo de sinostose mais frequentemente relatado na craniossinostose não-sindrômica e por consequência é o tipo mais frequentemente observado nos demais estudos (Mathijssen, 2015). O predomínio de casos síndrômicos na presente amostra pode ser uma causa para predomínio de acometimento de outras suturas.

Recentemente, a prevalência de sinostose metópica aumentou claramente tanto na Europa como nos Estados Unidos (MATHIJSEN, 2015), porém ainda não se conhecem as razões para tal fato. A sinostose de uma ou ambas as suturas lambdoides é considerada rara e também é a menos frequente nas demais séries. Observou-se ainda, na análise comparativa, predomínio de acometimento de múltiplas suturas entre os casos síndrômicos ( $p=0,005$ ). Na literatura, tal predominância foi igualmente observada (KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2017).

Em relação aos dados perinatais dos indivíduos avaliados, observou-se precário registro de dados, dificultando avaliação e sujeitando ao viés de memória nos casos em que não havia registro nas cadernetas de nascimento. Observa-se taxa de prematuridade de 17,4% na amostra, com o registro de um caso de prematuridade extrema. Essa frequência mostrou-se superior à taxa de prematuridade no estado do Rio Grande do Sul no período de 2006 a 2016, que foi de 10,5% segundo dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Butzelaar (*apud* MATHIJSEN, 2015) descreve um estudo piloto de 30 indivíduos com escafocefalia avaliados por um serviço de Genética Clínica e também observou taxas de prematuridade superiores à da população geral.

Ressalta-se ainda frequência de gemelaridade na amostra dez vezes superior à taxa do estado do Rio Grande do Sul no período, que foi de 0,35% segundo dados do SINASC (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Possível correlação de gemelaridade com craniossinostose não-sindrômica já foi relatada na literatura, e na presente amostra observou-se o mesmo comportamento ( $p=0,044$ ).

Destaca-se ainda a alta frequência de internações neonatais na amostra (43%). Houve frequência significativamente maior de internações neonatais no grupo síndrômico ( $p=0,003$ ) em relação aos casos de craniossinostose isolada, e esse predomínio pode ser explicado pelas comorbidades associadas à craniossinostose síndrômica.

De acordo com estudos de ordem populacional, aproximadamente 60 a 80% de todas as craniossinostose são do tipo não-sindrômico e aproximadamente 20 a 40% são do tipo síndrômico (MATHIJSEN, 2015; BESSENYEI *et al.*, 2015), enquanto que no presente estudo houve predomínio de casos síndrômicos. Este fato pode ser explicado por um viés de seleção, pois a amostra foi selecionada a partir de casos atendidos em um serviço de Genética Médica, onde fenótipos mais severos, e associados a outras malformações ou atraso de desenvolvimento são referenciados para avaliação dismorfológica. Observou-se a craniossinostose como um achado ocasional, motivo de encaminhamento em 11,5% dos casos avaliados.

Em contrapartida, estima-se que casos não-sindrômicos não tenham sido referenciados à avaliação genética. Entretanto, conforme recomendações todos os casos de craniossinostose deveriam ser avaliados pelo geneticista clínico ao menos uma vez no início do acompanhamento, pois podem ocorrer distorções não avaliadas por outras especialidades e história familiar informativa (MCCARTHY *et al.*, 2012; KIMONIS *et al.*, 2007; HWANG e PARK, 2016).

Miller e colaboradores (2016) descreveram, em um estudo de série de casos de craniossinostoses, que os casos de craniossinostose avaliados por geneticistas clínicos exibiram maiores proporções de envolvimento multissistêmico e características sindrômicas, quando comparados aos casos avaliados por outras especialidades. Jehee e colaboradores (2005) analisaram as frequências de ocorrência de microdeleções 9p e 11q em uma coorte de 76 pacientes com trigonocefalia sendo 44 de São Paulo, 15 de Oxford e 20 de Baltimore. Um achado surpreendente foi que a condição era não-sindrômica em 71% dos pacientes ingleses e americanos, mas era sindrômica em 63% dos pacientes brasileiros, os quais foram referenciados por médicos geneticistas.

Destaca-se que na presente amostra um caso foi classificado como craniossinostose não-sindrômica apesar de apresentar polidactilia, pois apresentava história familiar de polidactilia com segregação sugestiva de herança autossômica dominante por múltiplas gerações, independentemente do caso isolado de craniossinostose. Foi considerado, portanto, para fins desta análise como craniossinostose isolada e realizado manejo e aconselhamento genético como tal.

Outra ênfase relaciona-se à idade de diagnóstico tardia observada na presente amostra, com idade média de diagnóstico aos 38,4 meses. Destaca-se que houve inclusive casos de diagnóstico na idade adulta.

Um indivíduo do sexo feminino com síndrome de Apert sem tratamento foi encaminhado para primeira avaliação aos 42 anos, com histórico de atraso de desenvolvimento, apresentando fenda palatina não corrigida, sindactilia completa de mãos e pés, surdez, úlceras corneanas, simbléfaro, triquíase e diminuição da acuidade visual.

Há também a possibilidade da história familiar ter interferido na idade média de diagnóstico na amostra. Houve casos familiares em que familiares dos casos-índice, com alteração do formato do crânio, foram diagnosticados e avaliados pela primeira vez após o diagnóstico dos filhos: dois indivíduos com síndrome de Muenke foram diagnosticados aos 35 e 45 anos (Quadro 1: heredogramas 1.3 e 1.4); um indivíduo com Cefalopolissindactilia de

Greig foi diagnosticado aos 32 anos (Quadro 1: heredograma 1.6). Em todos os casos se observou fenótipo de craniossinostose, porém com expressividade variável intrafamiliar.

Quando avaliada a idade de diagnóstico dos casos-índice sem inclusão de familiares diagnosticados secundariamente, a idade média de diagnóstico da craniossinostose, que na amostra global é de 38,4 meses, passa a 27,6 meses.

Mathijssen (2015) cita que muitas vezes pode ocorrer demora no referenciamento dos pais e criança com craniossinostose ao centro terciário, o que pode levar ao atraso e à confusão do tratamento e, conseqüentemente, ao estresse parental.

A avaliação precoce de uma criança com craniossinostose é imperativa e deve idealmente começar no período perinatal. Uma equipe interdisciplinar é importante porque o momento apropriado das intervenções é fundamental. Além disso, o cuidado coordenado é necessário devido à complexidade dos fatores médicos, cirúrgicos e psicossociais. Embora a gestão inicial possa levar a melhores resultados, a continuidade dos cuidados em um ambiente de equipe treinada é essencial (MCCARTHY *et al.*, 2012).

Um fator complicador no reconhecimento da craniossinostose é a alta incidência de deformidades posicionais do crânio. Pode-se esperar que o reconhecimento e, portanto, o encaminhamento de pacientes com craniossinostose acontecerá mais cedo se os profissionais de saúde nos setores primário e secundário forem devidamente treinados para fazer essa distinção (MATHIJSSSEN, 2015). O reconhecimento precoce é importante pois o encaminhamento tardio está associado ao risco de complicações médicas e resultados cirúrgicos menos satisfatórios.

Chatterjee (2009) descreve 47 pacientes com escafocefalia referenciados ao centro craniofacial de Birmingham durante 3 anos. O pediatra foi o primeiro a reconhecer a condição em 64% dos pacientes, o clínico geral em 11% e os pais em 25%. Em outros estudos a taxa de encaminhamento pelo pediatra chegou a 90% (MATHIJSSSEN, 2015). Pediatras realizaram encaminhamento mais precoce (média de 8 meses, variação 0,25 a 78 meses), os clínicos gerais e os pais mais tardiamente (média de 24 meses, variação 2 a 36 meses), demonstrando a importância do reconhecimento do pediatra na suspeita de craniossinostose. No mesmo estudo, a deformidade do crânio foi reconhecida ao nascimento em um terço dos pacientes, com média de 3,1 meses, variando de 0 a 24 meses. No presente estudo observou-se taxa de diagnóstico perinatal semelhante (33,4%), no entanto a frequência de diagnóstico após 1 ano de vida foi de 28,7% e a variação foi de 0 a 540 meses. Considera-se esta taxa significativamente alta visto que a janela ideal para a abordagem cirúrgica é entre os seis e 12 meses de vida. Não há disponibilidade de dados relativos à idade do encaminhamento e

destaca-se que, neste contexto assistencial, não é possível que os pais procurem atendimento terciário sem avaliação prévia e encaminhamento por profissional da atenção primária ou secundária.

Observa-se, portanto, diagnóstico significativamente tardio na presente casuística, reforçando a necessidade de estratégias de saúde pública envolvendo treinamento de recursos humanos, otimização da referência aos centros terciários e estratégias de busca ativa.

Os resultados reforçam a necessidade de realizar treinamento continuado para profissionais da atenção básica através de estratégias como Telessaúde, cursos de atualização e treinamento em serviço. Não há consenso sobre a definição de diagnóstico tardio, no entanto sabe-se que é o estágio perinatal é o período ideal de diagnóstico (MATHIJSEN, 2015; MCCARTHY *et al.*, 2012), portanto é fundamental abordar quem realiza a primeira linha de assistência à gestante, como obstetras e clínicos da atenção básica; ao neonato, como pediatras, equipe de enfermagem; e quem realiza a Puericultura, como médicos de família, pediatras e enfermeiros.

Este tipo de treinamento continuado é previsto pela Política Nacional de Atenção integral às Pessoas com Doenças Raras, já em implementação desde a publicação da portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Esta política prevê o apoio dos gestores aos Municípios na educação permanente dos profissionais de saúde. Regulamenta também as competências específicas dos Serviços de Referência em Doenças Raras como polo de desenvolvimento profissional em parceria com a gestão, tendo como base a Política de Educação Permanente em Saúde, citando que estes devem realizar atividades de educação ao público e aos profissionais de saúde no tema doenças raras, em conjunto com os gestores do SUS, os conselhos de saúde, a comunidade científica e sociedade civil.

Também é fundamental regulamentar o referenciamento de tais condições aos Centros Craniofaciais e centros de Referência em doenças Raras de modo a permitir tratamento em tempo hábil e com a menor frequência de complicações secundárias.

Estudos nacionais não abordaram este tema, no entanto Mathijssen (2015) realizou grupos focais com pais e cuidadores de indivíduos com craniossinostose e cita que o período entre o primeiro contato com um médico e o eventual encaminhamento ao centro craniofacial é muito longo. Isso se deve em parte ao atraso no encaminhamento da atenção primária para o especialista, mas o grupo de trabalho focal neste estudo citou que o manejo pelo pediatra no ambiente do próprio paciente é de grande valor nesse estágio e nos estágios subsequentes. Portanto, otimizar a contra-referência e manter canais de comunicação com a atenção primária também é fundamental, mesmo naqueles casos em que a suspeição de craniossinostose não se



confirma. Manter tal canal de comunicação também é fundamental considerando-se que a atenção educacional especializada e o atendimento de reabilitação multiprofissional em geral são realizados nas regiões de origem.

McCarthy (2012) sugere, que frente a uma suspeita pré-natal de craniossinostose, seja realizada, ainda no período gestacional, consulta com cirurgião craniofacial, neurocirurgião, geneticista e obstetra especializado em medicina fetal, conforme necessário, com realização de aconselhamento genético pré-natal. Estas são consideradas as condições ideais para diagnóstico e manejo e isso só ocorre em uma situação em que o pré-natal é iniciado precocemente, com disponibilidade de exames, sistema de referência regulamentado e equipe multidisciplinar integrada. O fato de contarmos com Equipe de Medicina Fetal neste hospital possibilitou a suspeição em período pré-natal de quatro casos síndrômicos, considerando-se que outras anomalias observadas à ecografia obstétrica conduziram ao nascimento em serviço terciário e pronta avaliação dismorfológica após o nascimento.

Em relação aos diagnósticos realizados, observou-se que, em 32 indivíduos com craniossinostose síndrômica (38,1% dos casos síndrômicos), não se chegou a uma conclusão diagnóstica clínica ou genética.

Isto ocorre em parte por conta da disponibilidade parcial de testes genéticos moleculares complementares na rede de atenção pública. Existem múltiplos protocolos claros e bem definidos para a investigação das craniossinostoses (HWANG e PARK, 2016; MATHIJSEN, 2015; MCCARTHY *et al.*, 2012; KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2017), todos envolvendo ao menos investigação genética molecular, no entanto considerando a realidade assistencial desta casuística, tais exames não estavam disponíveis.

A maior proporção de casos síndrômicos diagnosticados recebeu diagnóstico exclusivamente clínico, à exceção de 18 casos diagnosticados clínica e geneticamente através de técnicas moleculares, citogenéticas e cito-moleculares (Tabela 12 e 13). Conforme Mathijssen (2015) e Hwang e Park (2016), se um diagnóstico síndrômico é realizado clinicamente, o diagnóstico genético molecular pode ser solicitado dirigido para a síndrome específica. Diagnósticos mais avançados incluindo painéis moleculares são indicados no paciente com craniossinostose síndrômica sem diagnóstico clínico conclusivo (HWANG e PARK, 2016; KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2017).

Um estudo a nível nacional na população húngara (BESSENYEI *et al.*, 2015) observou 24 casos de craniossinostose síndrômica. Alterações genéticas incluindo variação de número de cópias e variantes intragênicas foram detectadas em 75% (18/24) dos pacientes síndrômicos, após investigação complementar. Craniossinostose síndrômica foi identificada

em outros seis pacientes (25%); no entanto, seus sinais clínicos não eram específicos para qualquer síndrome de craniossinostose específica.

Outro levantamento de uma coorte de pacientes tratados ao longo de 13 anos em uma única unidade craniofacial demonstrou que após investigação clínica e molecular, apenas 9% dos casos sindrômicos permaneceram não diagnosticados (WILKIE *et al.*, 2017).

Os casos sindrômicos da presente série que receberam diagnóstico clínico, foram diagnosticados em sua maioria com síndromes típicas de craniossinostose e bem definidas clinicamente. A síndrome mais frequentemente diagnosticada foi síndrome de Muenke. Cabe destacar que 28 indivíduos desta casuística realizaram investigação para a variante p.P250R em *FGFR3* e sete casos de quatro famílias distintas foram diagnosticados. Deste grupo, três indivíduos tiveram o diagnóstico de craniossinostose realizado no período neonatal e realizaram tratamento cirúrgico.

Dentre os indivíduos com síndrome de Muenke foram observados 5 casos de sinostose bicoronal e dois casos de sinostose unicoronal esquerda. Apresentaram ainda malformações de extremidades (2/7); hipoplasia congênita da musculatura da parede abdominal (1/7); agenesia de corpo caloso (1/7); estrabismo (2/7); epilepsia (2/7) e atraso de desenvolvimento (2/7). Foi observada macrocefalia em três casos. Destaca-se que o irmão de um indivíduo avaliado neste estudo apresentou diagnóstico molecular de síndrome de Muenke e macrocefalia, sem evidencia de craniossinostose, não sendo, portanto, incluído na presente amostra. A casuística reforça a expressividade variável desta síndrome, mesmo em contexto intrafamiliar. Não há relatos prévios da associação de hipoplasia congênita da musculatura da parede abdominal com a síndrome de Muenke.

Foram diagnosticadas também múltiplas síndromes ou distúrbios não associados tipicamente à craniossinostose.

Um caso de distrofia torácica asfixiante de Jeune foi diagnosticado clínica e radiologicamente ao nascimento e evoluiu a óbito precocemente, ao completar 23 horas de vida, devido a insuficiência respiratória. À necropsia foi observada dolicocefalia secundária a fechamento prematuro de sutura sagital. Associação com craniossinostose já foi citada por Shaheen e colaboradores (2015) em um indivíduo com diagnóstico clínico e molecular de síndrome de Jeune com sinostose coronal unilateral.

Foi observado também um caso de síndrome de Beckwith-Wiedemann em indivíduo com fechamento prematuro de suturas metópica, coronal e parte da sutura sagital, onfalocele, estenose hipertrófica de piloro, divertículo de Meckel, macroglossia, nevo flâmeeo, lóbulos auriculares proeminentes com fístulas, criptorquidia e comunicação interventricular. Seruya e

colaboradores (2015), relatam o diagnóstico de um caso de síndrome de Beckwith-Wiedemann dentre 211 indivíduos com craniossinostose avaliados em um centro craniofacial.

Nesta amostra foram avaliados ainda dois indivíduos não relacionados diagnosticados com distrofia miotônica tipo I congênita (DM1), por antecipação de expansões maternas herdadas (Quadro 1.7 e 1.8). Em ambos os casos, não houve recorrência familiar de craniossinostose:

- Um indivíduo do sexo masculino, com histórico de prematuridade e restrição de crescimento intrauterino, hipotonia e plagiocefalia anterior teve diagnóstico de sinostose coronal unilateral em outro serviço, no período perinatal, tratada cirurgicamente aos 3 meses. Foi encaminhado a avaliação devido a dismorfias e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor de apresentação precoce e associado à deficiência intelectual grave. Revisão de história familiar evidenciou que mãe e avó tinham histórico de distrofia muscular sem diagnóstico (Quadro 1.8).
- Um indivíduo do sexo masculino encaminhado aos 16 anos devido a dismorfias e atraso de desenvolvimento significativo, apresentava turricefalia ao exame e trazia tomografia sugestiva de craniossinostose bicoronal. Revisão da história familiar materna evidenciava quadro miopático, catarata e óbitos por arritmia (Quadro 1.7). Ao exame materno, observou-se presença de miotonia em mãos. Foi realizada investigação através de cariótipo e pesquisa de expansão CTG no gene DMPK, confirmando o diagnóstico de DM1.

Em ambos os casos acima descritos foi realizada investigação através de cariótipo e pesquisa de expansão CTG no gene DMPK, confirmando o diagnóstico de distrofia miotônica tipo 1.

Na literatura há apenas um relato de caso de um menino com craniossinostose associada a distrofia miotônica (CERGHET *et al.*, 2008). Nesse caso, observou-se estado homocigótico para a expansão CTG, herdada de ambos os pais heterocigotos.

Os dois casos aqui descritos foram casos-índices e possibilitaram o início do aconselhamento, diagnóstico e terapêutica apropriada para demais familiares. Destacam também a importância do exame neurológico integrado à avaliação genética.

Houve ainda um diagnóstico de galactosemia forma não-clássica no grupo estudado. Paciente do sexo masculino foi encaminhado para avaliação aos 7 meses por catarata. Ao exame clínico foi observada crista metópica e trigonocefalia, com confirmação tomográfica de craniossinostose. Investigação citogenética foi normal e investigação metabólica evidenciou cromatografia de glicídios sugestiva de galactosemia, com atividade de Galactose-

1-fosfato-uridiltransferase normal em duas dosagens, excluindo galactosemia clássica. Foi iniciada dieta para galactosemia, realizou cirurgia corretiva para catarata (lensectomia bilateral) e aguarda correção cirúrgica de craniossinostose. Revisão da literatura evidencia associação de craniossinostose com galactosemia clássica em raros casos de deleção em homozigose dos genes contíguos *GALT* e *ILR11A* (PAPACHRISTOFOROU *et al.*, 2014; WINTER *et al.*, 2015), no entanto não há qualquer associação previamente descrita de craniossinostose com outras formas de galactosemia (por deficiência de UDP- galactose 4-epimerase ou galactoquinase).

Foi avaliado ainda um paciente com síndrome de Gorlin-Goltz, com fenótipo complexo associado a craniossinostose metópica, encaminhado devido a múltiplos carcinomas basocelulares e atraso de desenvolvimento. Com 1 ano buscou atendimento externo devido a estrabismo, atraso de desenvolvimento e craniossinostose metópica. Evoluiu com alterações comportamentais e atraso de desenvolvimento. Investigação radiológica complementar demonstrou costelas espaçadas, foice cerebral calcificada e lesões císticas mandibulares, conduzindo ao diagnóstico clínico de Síndrome de Gorlin-Goltz. Investigação citogenética e por hibridização comparativa por array demonstrou deleção da região 9q22.1-22.33. Muller e colaboradores (2012) revisaram 37 casos de indivíduos afetados com microdeleção 9q22 e observaram 10 casos de sinostose metópica, no entanto em nenhum dos casos com craniossinostose observaram o fenótipo aqui descrito, em que ocorre a síndrome do carcinoma nevoide basocelular. A região crítica para a craniossinostose parece envolver os genes *PTCH1* e *FANCC* (MULLER *et al.*, 2012), genes envolvidos na região deletada no presente caso.

A importância do diagnóstico, além de permitir adequado aconselhamento genético e definição de prognóstico, encerra um processo diagnóstico muitas vezes prolongado e permite adequado seguimento e manejo. Destaca-se que dentre as síndromes clínicas diagnosticadas, há quadros clínicos potencialmente tratáveis (como, por exemplo, hipofosfatase e galactosemia) e alguns fenótipos com seguimento de vigilância bem definido (como a síndrome de Beckwith-Wiedemann e Distrofia miotônica tipo I).

Dentre as malformações cerebrais observadas, destacou-se a alta frequência de malformações do corpo caloso (agenesia e disgenesia), observadas em 14 indivíduos. Tais malformações já foram documentadas em pacientes com síndrome de Apert e Crouzon (KHANNA *et al.*, 2011; KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK *et al.*, 2017).

A agenesia do corpo caloso é uma malformação cerebral comum que pode ocorrer isoladamente ou em associação com síndromes congênicas. O significado funcional das

alterações do corpo caloso nas craniossinostoses é desconhecido (ALDRIDGE *et al.*, 2017). Entretanto, diferentes estudos sugeriram anomalias do corpo caloso especialmente relacionadas à sinostose metópica. Aldridge e colaboradores (2017) demonstrou uma área significativamente menor do corpo caloso como um todo em pacientes com craniossinostose sagital em comparação a controles, com redução ainda mais significativa nos casos de sinostose metópica. É possível que a alta prevalência de sinostose metópica no presente estudo tenha interferido na elevada frequência de malformações calosais.

Uma possível correlação das duas manifestações fenotípicas são alterações germinativas em *GLI3*. Mutações neste gene resultam em múltiplas síndromes com sobreposição fenotípica, incluindo síndrome acrocalosal, cefalopolissindactilia de Greig e craniossinostose metópica isolada (Edwards *et al.*, 2014).

Outro gene possivelmente associado é *LICAM*, relacionado ao desenvolvimento da substância branca. Mutações neste gene podem manifestar-se como agenesia calosal, deficiência intelectual, espasticidade e hidrocefalia. Um defeito na interação de FGFR com a proteína LICAM pode ser a causa de fenótipos semelhantes (ALDRIDGE *et al.*, 2017).

Observa-se ainda alta frequência relativa de hérnia diafragmática congênita na presente amostra (n=3). A hérnia diafragmática congênita é um defeito raro de formação do diafragma, com incidência de 1:3.700 nascidos vivos segundo o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC). No presente estudo foram observados dois indivíduos do sexo feminino, com diagnóstico perinatal de síndrome craniofrontonasal e um indivíduo do sexo masculino com síndrome de Apert. Ambas as condições já foram relacionadas a este fenótipo (WYNN *et al.*, 2014).

Também se destaca a elevada frequência de malformações cardíacas, totalizando 21,4% da presente amostra, incluindo anomalias raras como a estenose supravalvar pulmonar e anomalia de Ebstein. Não é incomum que crianças com craniossinostose tenham cardiopatias congênicas. Essa é uma grande preocupação por duas razões: a primeira é o fato de que a doença cardíaca congênita tem demonstrado aumentar o risco anestésico e cirúrgico, especialmente na doença cardíaca congênita complexa; a segunda é que algumas crianças com cardiopatia congênita têm potencial para formação de *shunts* uni ou bidirecionais. Considerando que a embolia aérea venosa é comum com o reparo da craniossinostose, o risco de uma embolia aérea coronariana ou cerebral é significativamente maior nessas crianças e justifica maior vigilância clínica (MCCARTHY *et al.*, 2012).

A alta frequência de alterações auditivas, respiratórias e oftalmológicas observada reforça a importância do acompanhamento multidisciplinar e monitorização clínica de

vigilância, e não apenas dirigida pelos sintomas. A análise comparativa entre os grupos de craniossinostose síndrômica e isolada mostra que o grupo de indivíduos síndrômicos apresentou frequência significativamente maior de atraso de marcos motores do desenvolvimento, malformações cerebrais, acometimento respiratório e auditivo.

Na presente amostra, as alterações auditivas foram significativamente mais frequentes no grupo síndrômico ( $p=0,029$ ), no entanto não há até o presente momento o estabelecimento de um protocolo local para seguimento audiológico destes indivíduos. Para todos os tipos de craniossinostose síndrômica, protocolos de seguimento sugerem a realização de um teste auditivo anual nos primeiros 4 anos de vida, com timpanometria e emissões otoacústicas e, se possível, a realização de audiometria a partir dos 4 anos de idade (MCCARTHY *et al.*, 2012).

Outra complicação frequentemente observada foram as alterações respiratórias, relatadas em mais de 20% dos casos e com frequência significativamente maior no grupo síndrômico. Existem duas grandes preocupações relacionadas ao manejo das vias aéreas: muitas crianças com craniossinostose síndrômica têm apneia obstrutiva do sono e várias síndromes também estão associadas a uma intubação difícil. Ambas as questões dificultam o manejo das vias aéreas e a indução da anestesia, quando esta é necessária para procedimentos e exames (MCCARTHY *et al.*, 2012). Tendo em vista a alta prevalência de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) em crianças com craniossinostose síndrômica, é fundamental rastrear essas crianças com polissonografia para distúrbios respiratórios (MATHIJSEN, 2015).

A importância da avaliação oftalmológica é reforçada pela alta frequência de indivíduos com sinais de hipertensão intracraniana. Destacamos que no presente estudo não foi realizada avaliação sistemática direta ou fundoscopia da pressão intracraniana. Mathijssen (2015) sugere realização de triagem usando fundoscopia pelo menos nas idades de 2 e 4 anos por oftalmologista. Se papiledema identificado, faz-se importante realização de exame de imagem dirigido.

O manejo de pacientes com craniossinostose não síndrômica ou síndrômica requer uma abordagem multidisciplinar, considerando-se a grande variedade de manifestações observadas e o acometimento multissistêmico aqui descrito. Como a craniossinostose é uma condição rara, a centralização dos cuidados é desejável, resultando em um máximo de experiência especializada e garantindo uma melhor qualidade de atendimento.

O atendimento multidisciplinar requer boa coordenação e comunicação dentro da equipe, com os profissionais de saúde da atenção primária, profissionais envolvidos na

reabilitação, pacientes e pais. Neste contexto, reuniões multiprofissionais dentro do serviço são fundamentais.

É essencial o desenvolvimento de estratégias de educação contínua não apenas dentro da equipe, mas também ao acessar pacientes e familiares, através do aconselhamento genético e de ferramentas de comunicação. Mathijssen (2015) sugere que o centro de atendimento forneça informações atualizadas, com informação facilmente compreensível, adaptada à situação social/emocional, tanto verbalmente quanto via web site e folhetos. Neste sentido propõe-se uma cartilha informativa ilustrada (Apêndice C) que será submetida à Comissão de Comunicação do Hospital e será incorporada aos conteúdos de acesso nacional do projeto Crânio-face Brasil.

Há ainda um plano de inclusão de um registro nacional de Craniossinostoses na plataforma Cranflow do Projeto Crânio-face Brasil (informação verbal)<sup>9</sup>, o que permitirá um reconhecimento a nível nacional das demandas e da atenção a estes indivíduos.

Apesar de extensa literatura publicada acerca das craniossinostoses, ainda são escassos os dados publicados no Brasil e em outros países em desenvolvimento, logo faltam evidências para análise comparativa em contexto social semelhante. Destaca-se, portanto, a importância de outras instituições compartilharem sua experiência na área e de uma ação conjunta para melhorar a realidade de diagnóstico e tratamento destes indivíduos.

---

<sup>9</sup> Informação verbal fornecida por Roberta Mazzariol Volpe-Aquino no XXX Congresso Brasileiro de Genética Médica, Rio de Janeiro, em 16 de maio de 2018.

## 8 - CONCLUSÃO

As manifestações clínicas em pacientes com craniossinostose são amplamente heterogêneas. Nesse contexto, evidências encontradas no acompanhamento clínico destes pacientes podem gerar subsídios relevantes para o entendimento destas patologias e consequente melhora em sua assistência.

Os resultados observados no presente estudo sugerem que a avaliação genética clínica é de grande importância no delineamento de subtipos, classificação de pacientes, avaliação de risco nas famílias afetadas, descrição de novos fenótipos e reconhecimento do prognóstico. O trabalho traz também novos dados sobre fenótipos tratáveis ou com estratégias de vigilância bem definidas com potencial efeito sobre o prognóstico.

Observou-se diagnóstico significativamente tardio na presente casuística, reforçando a necessidade de estratégias de saúde pública envolvendo treinamento de recursos humanos, otimização da referência aos centros terciários e estratégias de busca ativa. A detecção precoce da craniossinostose é essencial para que o tratamento seja iniciado tão logo seja possível, considerando-se a ampla gama de complicações secundárias a que os indivíduos acometidos estão sujeitos.

O acometimento multissistêmico e cuidado complexo destes pacientes requer uma abordagem multidisciplinar integrada. É fundamental que haja estratégias de educação contínua não apenas dentro da equipe, mas também ao acessar pacientes e familiares, através do aconselhamento genético e de ferramentas de comunicação, para tanto, se propõe uma cartilha informativa ilustrada sobre as craniossinostoses.

A investigação genética molecular revolucionou o conhecimento sobre as craniossinostoses nos últimos anos, no entanto destaca-se que ainda há grande discrepância de acesso a tais testes em realidades sociais distintas.

Apesar de extensa literatura publicada acerca das craniossinostoses, há poucos dados publicados no Brasil e em outros países em desenvolvimento, logo faltam evidências para análise comparativa em contexto social semelhante. Deste modo destaca-se a importância de outras instituições compartilharem sua experiência na área e de uma ação conjunta para melhorar a realidade de diagnóstico e terapêutica destes indivíduos.



## REFERÊNCIAS

- ALDRIDGE K *et al.* Structural brain differences in school-age children with and without single-suture craniosynostosis. **Journal of neurosurg Pediatrics**. 19(4):479-489. 2017.
- BADVE C *et al.* Craniosynostosis: imaging review and primer on computed tomography. **Pediatr Radiol**. 43:728. 2013.
- BEEDERMAN M, FARINA EM, REID RR. Molecular basis of cranial suture biology and disease: Osteoblastic and osteoclastic perspectives. **Genes & diseases**. 1(1):120-125. 2014.
- BESSENYEI B *et al.* Clinical and genetic characteristics of craniosynostosis in Hungary. **Am J Med Genet A**. 167A:2985-91. 2015.
- BOYADJIEV S A. Genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. **Orthod Craniofac Res**. 10(3):129-37. 2007.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria GM/MS nº 199 de 30 de janeiro de 2014. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único De Saúde – SUS**. Brasília, DF. 2014.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portal da Saúde**: Sistemas de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Disponível em:  
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702>
- BUCHANAN EP, HOLLIER LH. **Overview of craniosynostosis**. in: L. Wiseman, H. Firth (Eds.) UpToDate. 2016.
- CERGHET M *et al.* Homozygous myotonic dystrophy with craniosynostosis. **Journal of child neurology**. 23 8, 930-3. 2008.
- CHATTERJEE JS *et al.* Referral pattern and surgical outcome of sagittal synostosis. **J Plast Aesthet Surg**. 62 (2): 211-5. 2009.
- CHIEFFO D *et al.* Long-term neuropsychological development in single-suture craniosynostosis treated early. **J Neurosurg Pediatr**. 5:232. 2010.
- CINALLI G *et al.* Chiari malformation in craniosynostosis. **Childs Nerv Syst**. 21(10):889-901. 2005.
- COHEN M, MACLEAN RE (Eds.). **Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation and management**. 2 ed. Oxford: Oxford University Press. 2000.
- COHEN SR *et al.* American society of maxillofacial surgeons outcome study: preoperative and postoperative neurodevelopmental findings in single-suture craniosynostosis. **Plast Reconstr Surg**. 114:841. 2004.

CUNNINGHAM M L *et al.* Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. **Orthod Craniofac Res.** 10(2):67-81. 2007.

EDWARDS T J *et al.* Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. **Brain.** 2014;137(6):1579-1613.

FRASSANITO P, DI ROCCO C. Depicting cranial sutures: a travel into the history. **Childs Nerv Syst.** 27(8):1181-3. 2011.

GARZA R, KHOSLA RK. Nonsyndromic Craniosynostosis. **Semin Plast Surg.** 26(2): 53–63. 2012.

GOOS J. **Facing the Future of Craniofacial Genetics.** Erasmus University Rotterdam. 337p. 2017.

GREENWOOD J *et al.* Familial incidence and associated symptoms in a population of individuals with nonsyndromic craniosynostosis. **Genet Med.** 16(4):302-10. 2014.

HAJIHOSSEINI M e HEATH J. Expression patterns of fibroblast growth factors-18 and -20 in mouse embryos is suggestive of novel roles in calvarial and limb development. **Mech. Dev.** 113, 79–83. 2002.

H Aidar K, Raghuv eer T. Craniosynostosis. **Am Fam Physician.** 2004 Jun 15;69(12):2863-2870. 2004.

HEUZÉ Y *et al.* Closing the Gap: Genetic and Genomic Continuum from Syndromic to Nonsyndromic Craniosynostoses. **Current genetic medicine reports.** 2(3):135-145. 2014.

HWANG S, PARK K. Update of Diagnostic Evaluation of Craniosynostosis with a Focus on Pediatric Systematic Evaluation and Genetic Studies. **J Korean Neurosurg Soc.** 59 (3): 214-218. 2016.

JEHEE F S *et al.* Molecular screening for microdeletions at 9p22-p24 and 11q23-q24 in a large cohort of patients with trigonocephaly. **Clin Genet.** 67(6):503-10. 2005.

JIANG X *et al.* Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. **Dev Biol.** 2002 Jan 1;241(1):106-16. 2002.

JOHNSON D, WILKIE AO. Craniosynostosis. **Eur J Hum Genet.** 19:369. 2011.

KAPP-SIMON K A *et al.* Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. **Childs Nerv Syst.** 23:269. 2007.

JONES K, JONES M, CAMPO M. **Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.** 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2013.

KHANNA P C *et al.* Pictorial essay: The many faces of craniosynostosis. **Indian J Radiol. Imaging.** 21:49-56. 2011.

KIM H J, ROH HG, LEE IW. Craniosynostosis: Updates in radiologic diagnosis. **J Korean Neurosurg Soc.** 59(3):219-26. 2016.

KIMONIS V *et al.* Genetics of craniosynostosis. **Semin Pediatr Neurol.** 14(3):150-61. 2007.

KOSTY J, VOGEL TW. Insights into the development of molecular therapies for craniosynostosis. **Neurosurg Focus.** 38(5):E2. 2015.

KRUSZKA P *et al.* **Muenke Syndrome.** GeneReviews [Internet]. 1993-2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1415/>

KUTKOWSKA-KAŻMIERCZAK A, GOS M, OBERSZTYN E. Craniosynostosis as a clinical and diagnostic problem: molecular pathology and genetic counseling. **J Appl Genet.** 59(2):133-147. 2018.

KYUTOKU S, INAGAKI T. Review of Past Reports and Current Concepts of Surgical Management for Craniosynostosis. **Neurologia medico-chirurgica.** 57(5):217-224. 2017.

LATTANZI W *et al.* Genetic basis of single-suture synostoses: genes, chromosomes and clinical implications. **Childs Nerv. Syst.** 28, 1301–1310. 2012.

MATHIJSEN I M. Guideline for Care of Patients With the Diagnoses of Craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. **The Journal of Craniofacial Surgery.** 26(6):1735-1807. 2015.

MCCARTHY JG *et al.* Parameters of care for craniosynostosis. **Cleft Palate Craniofac J.** Jan; 49 Suppl:1S-24S. 2012.

MEHTA V A *et al.* The evolution of surgical management for craniosynostosis. **Neurosurg Focus.** 29(6): 5. 2010.

MILLER K A *et al.* Diagnostic value of exome and whole genome sequencing in craniosynostosis. **J Med Genet.** 0:1–9. 2016.

MORRIS-KAY G, WILKIE A. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. **Journal Anatomy.** 207(5): 637-653. 2005.

MUENKE M *et al.* A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. **Am J Hum Genet.** 60(3): 555–564. 1997.

MUENKE M, KRESS W, COLLMANN H, SOLOMON BD (Eds): Craniosynostoses: Molecular Genetics, Principles of Diagnosis, and Treatment. **Monogr Hum Genet.** Karger, vol 19: 177-183. 2011.

MUENKE M; WILKIE AOM. **Craniosynostosis Syndromes.** The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). 2014.

MULLER EA *et al.* Microdeletion 9q22.3 syndrome includes metopic craniosynostosis, hydrocephalus, macrosomia and developmental delay. **Am J Med Genet A.** 158A:391–9. 2012.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN, **OMIM®**. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). World Wide Web URL: <https://omim.org/>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. GRUPO DE ESTUDO DE REFERÊNCIA DE CRESCIMENTO MULTICÊNTRICO DA OMS. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. **Acta Paediatr Suppl.** 450: 86-95. 2006.

PAPACHRISTOFOROU R *et al.* A Novel Large Deletion Encompassing the Whole of the Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase (GALT) Gene and Extending into the Adjacent Interleukin 11 Receptor Alpha (IL11RA) Gene Causes Classic Galactosemia Associated with Additional Phenotypic Abnormalities. **JIMD Reports.** 12:91-98. 2014.

PASSOS-BUENO M R *et al.* Genetics of craniosynostosis: genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations. **Front Oral Biol.** 12:107-43. 2008.

RAYBAUD C, DI ROCCO C. Brain malformation in syndromic craniosynostoses, a primary disorder of white matter: a review. **Childs Nerv.** 23(12):1379-88. 2007.

ROBIN NH, FALK MJ, HALDEMAN-ENGLERT CR. **FGFR-Related Craniosynostosis Syndromes.** GeneReviews. 1993-2018. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/)

SADLER, T.W, LANGMAN. **Langman: Embriologia Médica.** 11ª Edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 344p. 2010.

SERUYA M *et al.* Age at initial consultation for craniosynostosis: comparison across different patient characteristics. **J Craniofac Surg.** 24(1):96-8. 2013.

SHAHEEN R *et al.* A founder CEP120 mutation in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy expands the role of centriolar proteins in skeletal ciliopathies. **Human Molecular Genetics.** 24(5): 1410–1419. 2015.

SHARMA R. Craniosynostosis. **Indian J Plast Surg.** 46(1): 18–27. 2013.

SLATER B *et al.* Cranial sutures: a brief review. **Plast Reconstr Surg.** 121:170e. 2008.

STARR JR *et al.* Multicenter study of neurodevelopment in 3-year-old children with and without single-suture craniosynostosis. **Arch Pediatr Adolesc Med.** 166:536. 2012.

TAMBURRINI G *et al.* Intracranial pressure monitoring in children with single suture and complex craniosynostosis: a review. **Childs Nerv Syst.** 21:913. 2005.

TWIGG SR, WILKIE AO. A genetic-pathophysiological framework for craniosynostosis. **Am J Hum Genet.** 97(3):359-77. 2015.

- VILLAR J *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**. 384: 857–868. 2014.
- VIRCHOW R. Uber den Cretinismus, namentlich in franken und ueber pathologische schadelformen. **Ver Physikalisch Med Ges Wurzburg**. 2: 230. 1851.
- WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP. **WHO Child Growth Standards**: length/height-for-age; weight-for-age; cephalic perimeter for age: Methods and development. World Health Organization, Geneve. 2006.
- WILKIE AO *et al.* Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis. **Pediatrics**. 126:e391. 2010.
- WILKIE AO, JOHNSON D, WALL SA. Clinical genetics of craniosynostosis: Current Opinion in Pediatrics. **Curr Opin Pediatr**. 29 (6): 622-628. 2017.
- WILKIE AO, MORRISS-KAY GM. Genetics of craniofacial development and malformation. **Nat Rev Genet**. 2(6):458-68. 2001
- WINTER G; BEN-PAZI. Neurologic Sequela in a Patient With Galactosemia Potentially Mediated by Interleukin-11 Dysfunction. **Journal of Child Neurology**. 30(7) 922-926. 2015.
- WYNN J, YU L, CHUNG WK. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. **Seminars in fetal & neonatal medicine**. 19(6):324-330. 2014.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado para indivíduos maiores de 18 anos.

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE \_\_\_\_\_

Título do Projeto: **Caracterização clínica das Craniossinostoses no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar as características dos pacientes com craniossinostose (fechamento precoce de uma ou mais suturas do crânio) em atendimento neste hospital. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: Revisão de dados clínicos, dados de exame físico, informações de exames prévios e história familiar através de consulta ao prontuário. Em caso de indisponibilidade de dados clínicos em prontuário, você poderá ser convidado a realizar uma (01) avaliação médica com entrevista clínica e exame clínico no contexto de pesquisa.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa, nos casos em que será necessária coleta de dados através de entrevista e exame físico, poderão envolver algum desconforto pelo tempo exigido ou até mesmo pelo teor de questionamentos de história pessoal e familiar. No momento não são conhecidos outros riscos pela participação na pesquisa.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são a possibilidade de reconhecer as demandas dos pacientes com craniossinostose em nossa população, dados de diagnóstico, tratamento e complicações associadas, possibilitando um melhor atendimento e abordagem.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Têmis Maria Félix ou com a pesquisadora Bibiana Mello de Oliveira, pelo telefone (51)3359-8011 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Rubrica do participante \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Página 1 de 2

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

Rubrica do participante \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Página 2 de 2

**APÊNDICE B** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado para responsáveis por indivíduos menores de 18 anos.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis**

Nº do projeto GPPG ou CAAE \_\_\_\_\_

Título do Projeto: **Caracterização clínica das Craniossinostoses no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

A criança pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar as características dos pacientes com craniossinostose (fechamento precoce de uma ou mais suturas do crânio) em atendimento neste hospital. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: Revisão de dados clínicos, dados de exame físico, informações de exames prévios e história familiar através de consulta ao prontuário. Em caso de indisponibilidade de dados clínicos em prontuário, o paciente poderá ser convidado a realizar uma (01) avaliação médica com entrevista clínica e exame clínico no contexto de pesquisa.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa, nos casos em que será necessária coleta de dados através de entrevista e exame físico, poderão envolver algum desconforto pelo tempo exigido ou até mesmo pelo teor de questionamentos de história pessoal e familiar. No momento não são conhecidos outros riscos pela participação na pesquisa.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são a possibilidade de reconhecer as demandas dos pacientes com craniossinostose em nossa população, dados de diagnóstico, tratamento e complicações associadas, possibilitando um melhor atendimento e abordagem.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Têmis Maria Félix ou com a pesquisadora Bibiana Mello de Oliveira, pelo telefone (51)3359-8011 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa

Rubrica do responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Página 1 de 2



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis**

do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa:

\_\_\_\_\_  
Nome do responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

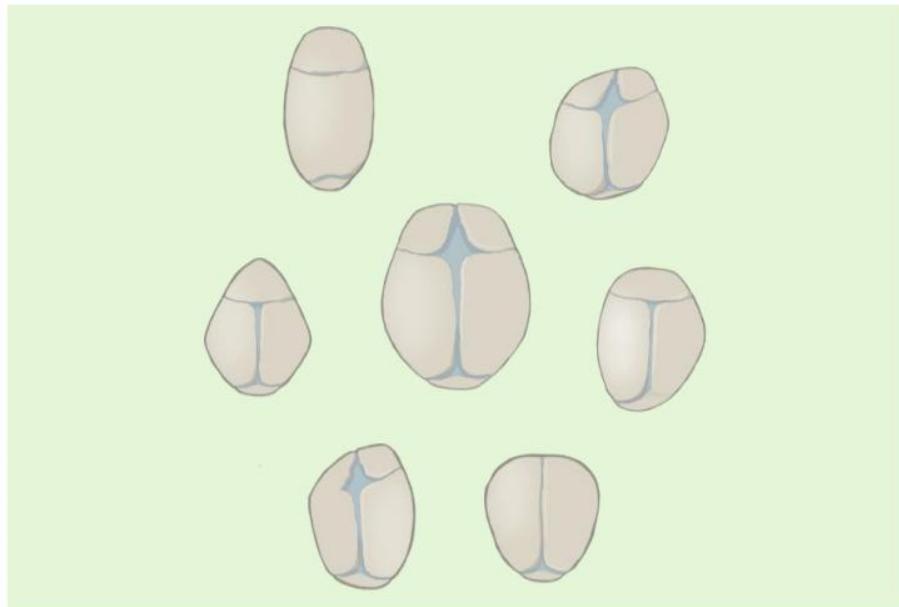
Rubrica do responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

Página 2 de 2

**APÊNDICE C** – Proposta de Cartilha informativa sobre Craniossinostose para distribuição a pacientes e familiares – Disposição original em formato de caderneta com oito páginas.

## CRANIOSSINOSTOSES



**Ambulatório de Dismorfologia**

SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

## SUMÁRIO

O que é craniossinostose? **1**

Existem diferentes tipos de craniossinostose? **2**

Como é feito o diagnóstico das craniossinostoses? **4**

Por que a craniossinostose ocorre? **4**

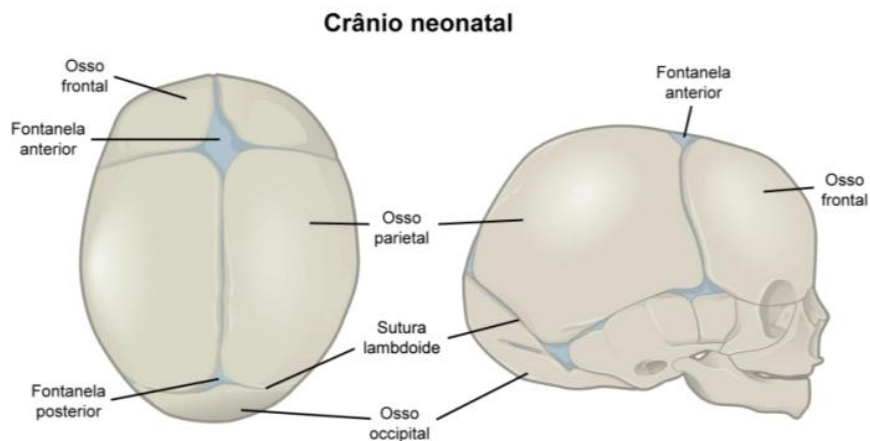
Como é feito o tratamento para craniossinostose? **5**

E depois? **6**

## O QUE É CRANIOSSINOSTOSE?

O crânio normal consiste em oito ossos, que são separados por linhas fibrosas chamadas suturas que se fundem ao longo do crescimento e desenvolvimento da criança. A craniossinostose acontece quando uma ou mais das suturas fundem cedo demais. Isso pode diminuir o crescimento e desenvolvimento do cérebro, e pode também alterar a forma da cabeça, porque o osso do crânio na sutura fusionada não pode crescer adequadamente, enquanto o cérebro segue em crescimento.

Esta condição afeta 1 em cada 2000 bebês nascidos.



Na imagem 1, observamos uma ilustração do crânio do bebê ao nascer, com os ossos em cinza-claro e as suturas do crânio em azul

## EXISTEM DIFERENTES TIPOS DE CRANIOSSINOSTOSE?

Sim, há diferentes tipos e todos eles afetam a forma da cabeça. Em casos complexos, os ossos do rosto — e, às vezes, de mãos e pés — também são afetados e se fundem muito cedo.

Dependendo de quais suturas do crânio se fecham antes do tempo, o crânio pode assumir formatos diferentes.

### ESCAFOCEFALIA OU DOLICOCEFALIA

Causada pelo fechamento da sutura sagital, que vai da parte da frente até a parte de trás do topo do crânio. Este é o tipo mais comum de craniossinostose. O crânio pode assumir um aspecto alongado e estreito.

### TRIGONOCEFALIA

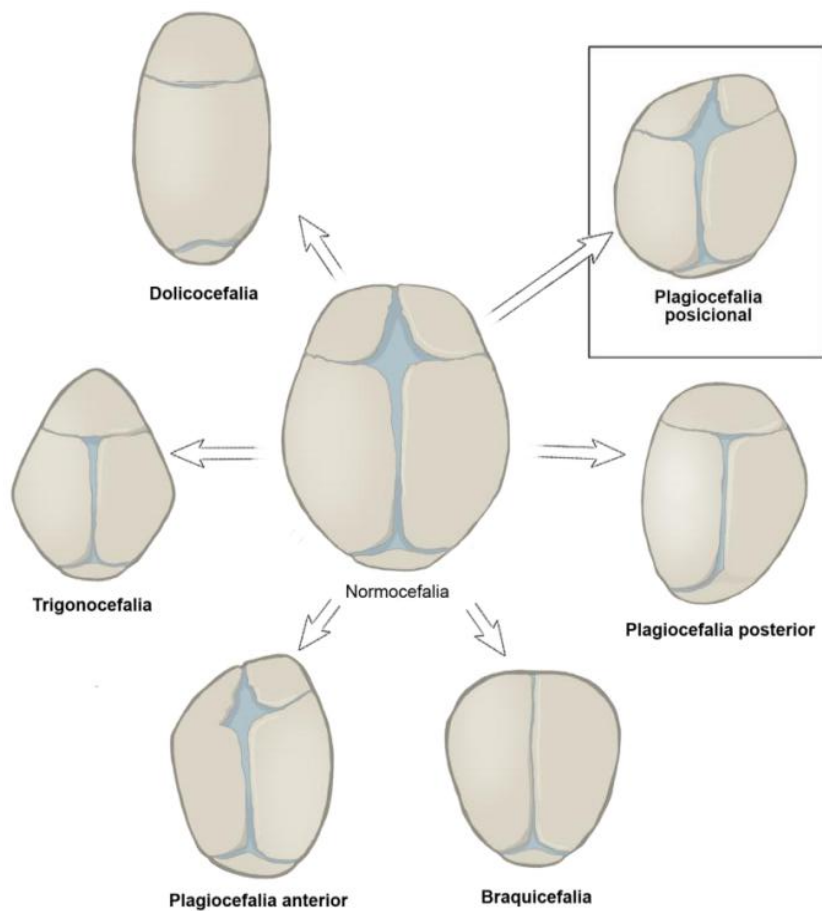
Causada pelo fechamento da sutura metópica, que vai do topo da cabeça, no meio da frente, em direção ao nariz. É caracterizada por uma crista visível na frente, e como resultado, a testa tem aspecto pontiagudo, como um triângulo.

### PLAGIOCEFALIA

É um formato oblíquo do crânio e pode ser causado por fechamento da sutura coronal ou lambdoide, de um lado apenas.

## BRAQUICEFALIA

Acontece quando os dois lados das suturas coronais se fecham prematuramente. O crânio adquire um aspecto curto e alargado.



Na imagem 2, observamos uma ilustração do crânio, com os diferentes tipos de craniossinostose e formas que o crânio pode adquirir

## COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO DAS CRANIOSSINOSTOSES?

Mudanças na forma da cabeça e do rosto do bebê podem ser perceptíveis e muitas vezes são o único sinal inicial de alteração. Geralmente são os familiares e os pediatras os primeiros a perceber alteração no formato do crânio do bebê.

A craniossinostose é diagnosticada por um médico especialista com experiência na área craniofacial.

A equipe avaliará se há algum problema que precise de atenção imediata - por exemplo, aumento da pressão intracraniana, dificuldade para respirar ou hidrocefalia (que é um acúmulo do líquido que normalmente circula pelo cérebro).

Geralmente, um exame de imagem chamado tomografia de crânio é feito para confirmar se a forma alterada do crânio é de fato uma craniossinostose.

*O momento do diagnóstico pode ser difícil e muitas vezes envolve exames e consultas com diferentes especialistas, então é importante que você converse com os profissionais da saúde e esclareça suas dúvidas.*

## POR QUE A CRANIOSSINOSTOSE OCORRE?

Existem muitas causas diferentes para a craniossinostose, e elas devem ser avaliadas caso a caso. Acredita-se que a craniossinostose seja causada por uma combinação de fatores genéticos e do ambiente.

Em algumas famílias, a craniossinostose pode ser uma característica hereditária ou genética.

Algumas vezes, estas alterações podem estar ligadas a uma síndrome genética, quando a craniossinostose ocorre associada a outros defeitos congênitos como outras malformações.

Existem várias condições genéticas associadas à craniossinostose, incluindo:

- síndrome de Crouzon
- síndrome de Apert
- síndrome de Pfeiffer
- síndrome de Saethre-Chotzen
- Síndrome de Muenke
- Síndrome craniofrontonasal, entre outras.

Por isso é importante que, após o diagnóstico ou suspeita de craniossinostose, sempre seja realizada avaliação com um médico geneticista, que é o profissional treinado para realizar ou excluir estes diagnósticos. Além disso, esta avaliação é importante para compreender se existe risco de um quadro semelhante ocorrer novamente na mesma família.

## COMO É FEITO O TRATAMENTO PARA CRANIOSSINOSTOSE?

Quem tem craniossinostose deve ser tratado por uma equipe de especialistas médicos e não-médicos de diferentes áreas trabalhando juntos, em um centro especializado.

Muitas vezes o tratamento cirúrgico é necessário, realizado equipe de cirurgia craniomaxilofacial e/ou neurocirurgião.



O tratamento é determinado com base na idade e no tipo de craniossinostose. Normalmente, apenas uma cirurgia é necessária para separar as suturas, remodelar os ossos e colocá-los na posição correta. Em geral, a cirurgia é feita na infância (6-18 meses de idade).

Se um paciente não precisar de cirurgia no início do acompanhamento, a equipe de especialistas mantém o acompanhamento ao longo do tempo. Isso é discutido cuidadosamente com todas as famílias e definido caso a caso, para decidir quando pode ser a melhor época para a cirurgia e se o procedimento é necessário.

## E DEPOIS?

É importante, mesmo após a cirurgia, quando esta for necessária, manter o acompanhamento com os médicos e outros profissionais regularmente.

Cada pessoa terá uma evolução diferente ao longo do tempo. Na maioria dos casos, a craniossinostose não afeta o desenvolvimento do cérebro, mas se sabe que em casos complicados e em algumas síndromes genéticas, complicações podem levar a atraso de desenvolvimento. Nestes casos pode ser necessária estimulação e acompanhamento com profissionais como fisioterapeuta, educador especial, entre outros profissionais.

É importante observar o desenvolvimento do seu filho, se ele responde bem aos estímulos visuais e também se escuta bem, e sempre comunicar a equipe que o acompanha.

*Não deixe de conversar com seu médico e equipe e esclarecer suas dúvidas sobre o diagnóstico, tratamento e acompanhamento.*

**FALE CONOSCO:**

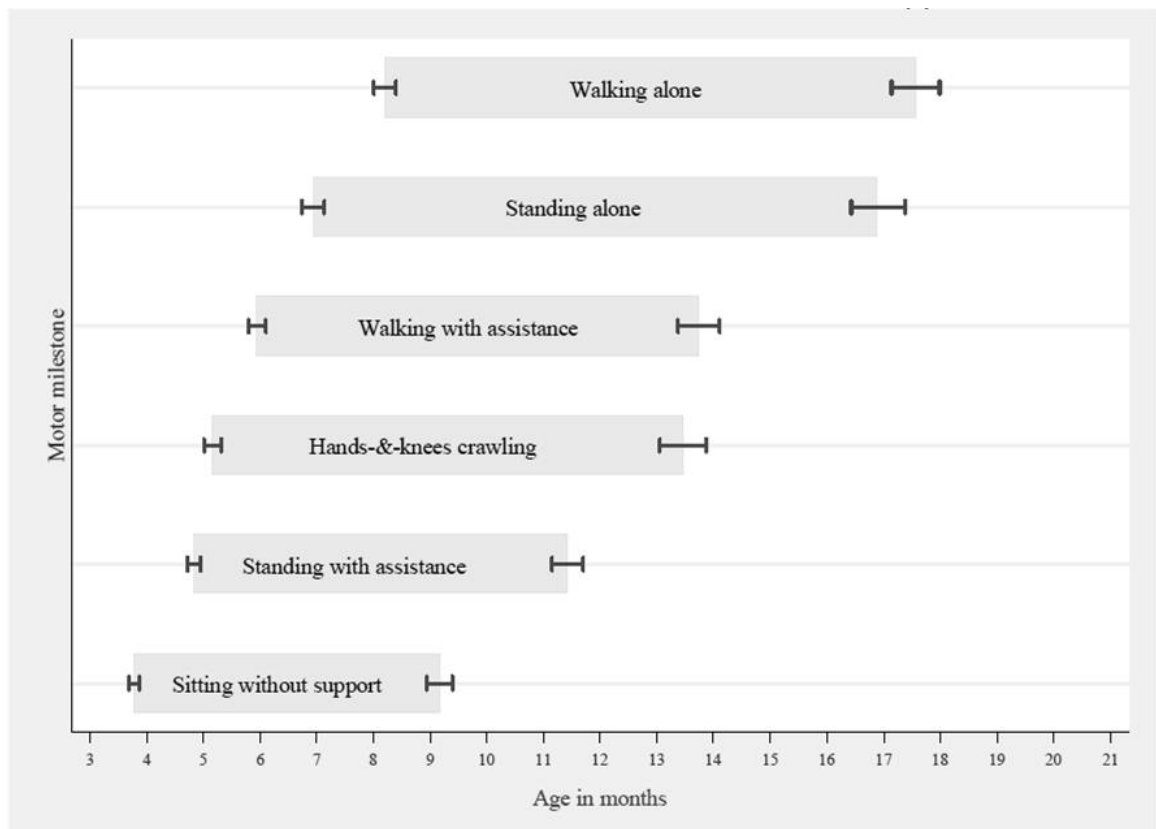
ANEXOS

ANEXO A – Janelas de obtenção de seis marcos do desenvolvimento motor (Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2006).

Windows of achievement for six gross motor milestones



Motor milestone	Left-bound	Box boundary (age in months)		Right-bound	95% C.I.	
		95% C.I.			Lower	Upper
		Lower	Upper			
Sitting without support	3.8	3.7	3.9	9.2	8.9	9.4
Standing with assistance	4.8	4.7	5.0	11.4	11.2	11.7
Hands-&-knees crawling	5.2	5.0	5.3	13.5	13.1	13.9
Walking with assistance	6.0	5.8	6.1	13.7	13.4	14.1
Standing alone	6.9	6.8	7.1	16.9	16.4	17.4
Walking alone	8.2	8.0	8.4	17.6	17.1	18.0



**ANEXO B** – Carta de aprovação do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**CARTA DE APROVAÇÃO**

**Projeto:** 180095

**Data da Versão do Projeto:** 23/05/2017

**Pesquisadores:**

TEMIS MARIA FELIX

BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA

**Título:** Caracterização clínica das Craniossinostoses no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Profª. Patricia Ashton Prolla  
Coordenadora GPPG/HCPA

Porto Alegre, 20 de abril de 2018.