

*ANA PAULA ARDUINO MEIRELLES*

**ASPECTOS FONOAUDIOLÓGICOS DA SÍNDROME DE  
SAETHRE-CHOTZEN**

*CAMPINAS*

*2006*

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



**ANA PAULA ARDUINO MEIRELLES**

**ASPECTOS FONOAUDIOLÓGICOS DA SÍNDROME DE  
SAETHRE-CHOTZEN**

*Dissertação de Mestrado, apresentada à Pós Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.*

***Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes***

***Co-orientadora: Profa. Dra. Cristina Broglia Feitosa de Lacerda***

**CAMPINAS**

**2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M478a

Meirelles, Ana Paula Arduino

Aspectos fonoaudiológicos da síndrome saethre-chotzen / Ana Paula Arduino Meirelles. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientadores : Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, Cristina Broglia Feitosa de Lacerda

Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fonoaudiologia. 2. Craniossinostose. 3. Genética. 4. Acrocefalossindatilia. I. Lopes, Vera Lúcia Gil da Silva. II. Lacerda, Cristina Broglia Feitosa de. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

(Slp/fcm)

**Título em inglês: *Phonoaudiological aspects of saethre-chotzen syndrome***

**Keywords:** • Phonoaudiology  
• Craniosynostosis  
• Genetics  
• Acrocephalosyndactylia

**Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente**

**Titulação: Mestrado**

**Banca Examinadora: Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes  
Profa. Dra. Mariza Ribeiro Feniman  
Profa. Dra. Maria Cecília Pinheiro Lima**

**Data de Defesa: 20/02/2006**

## **Banca examinadora da Dissertação de Mestrado**

---

**Orientador: Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes**

---

### **Membros:**

1. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes
2. Mariza Ribeiro Feniman
3. Maria Cecília Marconi Pinheiro Lima

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 20/02/2006**

---



***Ao Diogo,***

*Que faz de mim uma pessoa melhor a cada dia.*

*Que soube aceitar esta etapa da minha vida  
com seu amor incondicional.*

***Dedico este trabalho.***





## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

*“A gratidão é a memória do coração”.*

*(George Lillo)*

*À minha orientadora,  
Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, pelo incentivo,  
engrandecimento e amizade dispensados a mim,  
meu sincero agradecimento.*

*À minha co-orientadora,  
Profa. Dra. Cristina Broglia Feitosa de Lacerda,  
pelos ensinamentos valiosos, pelo exemplo como profissional e pessoa,  
pelo carinho durante estes anos.*

*Aos meus pais Paulo e Nair,  
Pela dedicação e empenho na minha educação e  
pelo amor dedicado ao longo da minha vida.*

*À minha amiga,  
Fga. Livia Gobby Amstalden Mendes, pela amizade sincera durante estes anos,  
por compartilhar cada momento deste trabalho, minha fiel companheira de sempre.*

*À minha tia querida,  
Profa. Dra. Maricilda Palandi de Mello,  
por acreditar que eu poderia realizar este trabalho e  
ser a primeira a incentivar que ele começasse, muito obrigada.*

*À minha querida família,  
Tata, Leco, Marco, Denise, Bella, Gabi, Tiago, Elisa, Iberê, Marisa, Gabriel,  
simplesmente por fazerem parte da minha vida. Amo vocês.*



## **AGRADECIMENTOS**

---

*“E aprendi que se depende sempre de tanta, muita gente diferente.  
Em todas as pessoas sempre há marcas das lições diárias de outras tantas pessoas”.*

*(Gonzaguinha)*

Às fonoaudiólogas Silvia Badur e Luciane Calonga do Setor de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, pelas audiometrias realizadas.

Ao Prof. Dr. Ariovaldo Armando Silva e à fonoaudióloga Mariane Moreira, pela realização dos exames de BERA (Braistern Evoked Response Audiometry).

À funcionária Márcia da Clínica Ephata, pela dedicação e colaboração nos agendamentos com os pacientes.

Aos psicólogos Iramaia Massoni e Marcos Barg do Hospital de Clínicas da Unicamp, pelas avaliações neuropsicológicas realizadas.

À equipe do hospital Penido Burnier, pela colaboração na realização do exame de BERA (Braistern Evoked Response Audiometry), que necessitou de sedação.

À fonoaudióloga Helenice Y. Nakamura, pela colaboração na revisão dos dados sobre as avaliações auditivas.

Às fonoaudiólogas Lúcia F. Mourão, Aline Wolf e Daniela S. Santos, pela dedicação em me assessorar nas análises de voz.

Aos meus familiares, amigos e todas aquelas pessoas que, direta ou indiretamente, estiveram presentes em minha vida durante estes anos.

Aos pacientes que emprestaram sua história de vida para a realização deste trabalho.

À FAPESP pela bolsa concedida e apoio financeiro ao projeto.

*Não to mandei eu? Sê forte e corajoso; não temas,  
nem te espantes, porque o Senhor, teu Deus, é  
contigo por onde quer que andares.*

**(Josué 1:09)**



|   | <i>PÁG.</i>   |
|---|---------------|
| <b>RESUMO</b> .....   | <i>xxix</i>   |
| <b>ABSTRACT</b> .....   | <i>xxxiii</i> |
| <b>APRESENTAÇÃO</b> .....   | 37            |
| <b>1- INTRODUÇÃO</b> .....  | 41            |
| <b>1.1- Craniossinostoses isoladas</b> .....                                    | 46            |
| <b>1.2- Craniossinostoses associadas a anomalias congênitas múltiplas</b> ..... | 46            |
| <b>1.3- Síndrome Apert</b> .....  | 47            |
| <b>1.4- Síndrome Pfeiffer</b> .....   | 49            |
| <b>1.5- Síndrome Saethre-Chotzen</b> .....                                      | 50            |
| <b>2- OBJETIVOS</b> .....   | 53            |
| <b>3- CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....  | 57            |
| <b>3.1- Situação</b> .....  | 59            |
| <b>3.2- Sujeitos</b> .....  | 59            |
| <b>3.3- Avaliação genético-dismorfológica</b> .....                             | 60            |
| <b>3.4- Avaliação citogenética</b> .....  | 60            |
| <b>3.5- Estudo molecular</b> .....  | 60            |
| <b>3.6- Avaliação psicológica</b> .....   | 61            |
| 3.6.1- Avaliação neuropsicológica.....  | 61            |
| 3.6.2- Avaliação psicológica.....   | 61            |
| <b>3.7- Avaliação fonoaudiológica</b> .....                                     | 62            |
| 3.7 a) Anamnese.....  | 62            |





|  |            |
|--|------------|
| 3.7 b) Avaliação.....                                      | 62         |
| 3.7. b.1 Linguagem oral (fala) .....                       | 63         |
| 3.7.b .2 Motricidade orofacial.....                        | 63         |
| 3.7.b. 3 Voz.....  | 64         |
| 3.7.b.4 Audição.....                                       | 64         |
| <b>4- RESULTADOS.....</b>                                  | <b>67</b>  |
| <b>4.1- Avaliação genético-dismorfológica.....</b>         | <b>69</b>  |
| <b>4.2- Avaliação citogenética e estudo molecular.....</b> | <b>70</b>  |
| <b>4.3- Avaliação psicológica.....</b>                     | <b>71</b>  |
| <b>4.4- Anamnese.....</b>                                  | <b>72</b>  |
| <b>4.5- Avaliação da linguagem oral.....</b>               | <b>75</b>  |
| <b>4.6- Avaliação da motricidade orofacial.....</b>        | <b>75</b>  |
| <b>4.7- Avaliação da voz.....</b>                          | <b>77</b>  |
| <b>4.8- Avaliação auditiva.....</b>                        | <b>77</b>  |
| <b>5- DISCUSSÃO.....</b>                                   | <b>81</b>  |
| <b>6- CONCLUSÃO.....</b>                                   | <b>89</b>  |
| <b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                  | <b>93</b>  |
| <b>8- ANEXOS.....</b>                                      | <b>103</b> |
| Anexo 1- Termo de consentimento livre e esclarecido.....   | 105        |
| Anexo 2- Protocolo de avaliação fonoaudiológica.....       | 109        |
| Anexo 3- Artigo submetido.....                             | 117        |
| Anexo 4- Artigo submetido.....                             | 131        |
| Anexo 5- Fotos.....  | 151        |



## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

|                |   |
|----------------|---|
| <b>APAE</b>    | Associação de pais e amigos dos excepcionais  |
| <b>ATM</b>     | Articulação temporomandibular   |
| <b>BERA</b>    | Braistem Evoked Response Audiometry   |
| <b>DNPM</b>    | Desenvolvimento neuropsicomotor   |
| <b>FGFR1</b>   | Gene do receptor 1 do fator de crescimento de fibroblastos  |
| <b>FGFR2</b>   | Gene do receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos  |
| <b>FGFR3</b>   | Gene do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos  |
| <b>OMIM</b>    | Online Mendelian Inheritance in Man,<br><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim</a> |
| <b>PAETE</b>   | Potencial auditivo evocado de tronco encefálico   |
| <b>QI</b>      | Quociente de Inteligência   |
| <b>S</b>       | Síndrome  |
| <b>SSC</b>     | Síndrome de Saethre-Chotzen   |
| <b>UNICAMP</b> | Universidade Estadual de Campinas   |
| <b>UNIFESP</b> | Universidade Estadual Paulista  |
| <b>WISC</b>    | Escala WECHSLER de inteligência para crianças   |
| <b>WAIS</b>    | Escala WECHSLER de inteligência para adultos  |



|   | <b>PÁG.</b> |
|---|-------------|
| <b>Tabela 1-</b> Distribuição dos indivíduos segundo idade, sexo e principais sinais clínicos.....      | 69          |
| <b>Tabela 2-</b> Classificação dos indivíduos segundo idade, sexo, achado citogenético e molecular..... | 70          |
| <b>Tabela 3-</b> Distribuição dos indivíduos, segundo avaliação psicológica.....                        | 71          |



|                                      | <i>PÁG.</i> |
|--------------------------------------|-------------|
| <b>Figura 1-</b> Dolicocefalia.....  | 44          |
| <b>Figura 2-</b> Braquicefalia.....  | 44          |
| <b>Figura 3-</b> Trigonocefalia..... | 44          |
| <b>Figura 4-</b> Plagiocefalia.....  | 45          |





|   | <i>PÁG.</i> |
|---|-------------|
| <b>Quadro 1-</b> Características clínicas da Síndrome de Apert.....   | 48          |
| <b>Quadro 2-</b> Tipos e características clínicas da Síndrome de Pfeiffer.....                                  | 50          |
| <b>Quadro 3-</b> Classificação de DAVIS E SIVERMANN (1970).....   | 65          |
| <b>Quadro 4-</b> Grau de perda auditiva- crianças menores de sete anos,<br>segundo NORTHERN e DOWNS (1991)..... | 65          |
| <b>Quadro 5-</b> Resultados obtidos por meio da anamnese fonoaudiológica.....                                   | 73          |
| <b>Quadro 6-</b> Dados referentes à produção oral.....  | 75          |
| <b>Quadro 7-</b> Aspectos posturais/morfológicos das principais estruturas<br>orofaciais.....                   | 76          |
| <b>Quadro 8-</b> Aspecto funcional de lábios, língua e bochechas.....   | 76          |
| <b>Quadro 9-</b> Funções estomatognáticas.....  | 76          |
| <b>Quadro 10-</b> Dados da avaliação de voz.....  | 77          |
| <b>Quadro 11-</b> Limiares auditivos de via aérea e óssea da amostra estudada.....                              | 78          |
| <b>Quadro 12-</b> Dados da imitação acústica.....   | 79          |
| <b>Quadro 13-</b> Resultados do PAETE.....  | 79          |



|                           | <i>PÁG.</i> |
|---------------------------|-------------|
| <b>Indivíduo 1</b> .....  | 151         |
| <b>Indivíduo 2</b> .....  | 152         |
| <b>Indivíduo 3</b> .....  | 153         |
| <b>Indivíduo 4</b> .....  | 155         |
| <b>Indivíduo 5</b> .....  | 157         |
| <b>Indivíduo 6</b> .....  | 159         |
| <b>Indivíduo 7</b> .....  | 161         |
| <b>Indivíduo 8</b> .....  | 163         |
| <b>Indivíduo 9</b> .....  | 166         |
| <b>Indivíduo 10</b> ..... | 168         |



*RESUMO*





A Síndrome de Saethre-Chotzen (SSC) é caracterizada por craniossinostose e diversas e importantes alterações faciais tais como: implantação baixa de cabelo na frente, assimetria, hipoplasia maxilar, prognatismo mandibular, além de orelhas pequenas, dismórficas e de baixa implantação. Entre as alterações oculares, destacam-se blefaroptose, estrabismo, epicanto, estenoses de ductos lacrimais e deficiência visual secundária à atrofia do nervo óptico. O seu mecanismo de transmissão é autossômico dominante com uma alta penetrância e de expressividade variável. Em vista de sua grande variabilidade clínica, nem sempre seu diagnóstico é suspeitado. Desse modo, a prevalência estimada é de 1/25.000-1/50.000 nascidos vivos. O presente trabalho objetivou investigar as possíveis alterações fonoaudiológicas encontradas nesta condição, no que se refere à linguagem oral (fala), motricidade orofacial, voz e audição. Para tal, foram avaliados 10 indivíduos com SSC por meio de uma avaliação fonoaudiológica padronizada de curta duração composta por uma anamnese, exame clínico das principais estruturas orofaciais e funções motoras orais, análise perceptiva de voz, audiometria e PAETE (Potencial auditivo evocado de tronco encefálico). Esta investigação foi precedida por exame dismorfológico, citogenético e investigação molecular do exon 1 do gene TWIST, mutação P250R do gene FGFR3 e exons 8 e 10 do gene FGFR2, mutação P252R do gene FGFR1 e também uma região descrita do gene MSX2, além de avaliação neuropsicológica por meio da Bateria Lúria Nebraska (WISC e WAIS). Os resultados do estudo mostraram que 4/10 apresentam certo comprometimento intelectual, destes 3 apresentam sinais de disfunção cerebral e 2, déficit neuropsicológico comprovado. Nenhum dos indivíduos apresentou alterações cromossômicas e apenas 2/10 apresentaram a mutação P250R do gene FGFR3. Na avaliação fonoaudiológica propriamente dita, foram observadas 9/10 com fala inteligível, 5/10 com sialorréia abundante, 6/10 com alterações na morfologia nasal e 6/10 de palato duro, 6/10 alterações no tônus das bochechas e 6/10 com alterações mastigatórias. Na análise vocal, 4/10 apresentaram articulação imprecisa, 3/10 Pitch agudo, 3/10 qualidade vocal alterada, 2/10 inteligibilidade de fala comprometida, 2/10 fluência alterada por repetição e prolongamento, quanto ao aspecto da ressonância, 2/10 apresentaram hipernasalidade, 1/10 mista, 1/10 laríngea, já quanto a velocidade apenas 1 apresentou velocidade reduzida. Quanto à avaliação auditiva, 6/10 apresentam limiares auditivos dentro da normalidade para a faixa etária e em 3/10 foram detectadas alterações no PAETE.

As alterações fonoaudiológicas detectadas neste estudo sugerem ser parte do espectro clínico da SSC e devem ser investigadas em todas as faixas etárias, a fim de permitir intervenção precoce, quando necessário.



*ABSTRACT*





Saethre-Chotzen Syndrome (SCS) is characterized by craniosynostosis and several important facial alterations such as: low hair implantation at the front, asymmetry, maxillary hypoplasia, mandibular prognathism, in addition to small, dysmorphic and low-set ears. Among the ocular alterations are: blepharoptosis, strabismus, epicanthus, lachrymal duct stenosis and visual deficiency secondary to the optical nerve atrophy. The mechanism of transmission is autosomal dominant presenting a high penetrance with variable expressivity. Considering its clinical variability, its diagnosis is not always considered. Therefore, the prevalence is estimated in 1/25.000-1/50.000 born alive. The objective of the present work was to investigate possible phonoaudiological alterations presented in this condition, regarding oral language (speaking), orofacial movement, voice and audition. Ten individuals with SCS were evaluated by means of a standardized phonoaudiological procedure of short duration, including one anamnesis, a clinical examination of main orofacial structures and oral motor functions, perceptive analysis of voice and audiometry and BERA (Brainstem evoked responses audiometry). This investigation was preceded by dysmorphologic, cytogenetic examination and molecular investigation that included: screening for mutations in the exon 1 of the TWIST gene; screening for P250R mutation in the FGFR3 gene and exons 8 and 10 of the FGFR2 gene; screening for P252R mutation of the FGFR1 gene and also an analysis of the described region of the MSX2 gene. In addition, a neuropsychological evaluation by means of the Luria Nebraska Battery (WISC and WAIS) was performed. The results of the study showed that 4/10 presented a certain intellectual impairment, among them 3/10 presented cerebral dysfunction and 2, confirmed neuropsychological deficit. None of the individuals presented chromosomal alterations and only 2/10 presented P250R mutation in the FGFR3 gene. The phonoaudiological evaluation showed 9/10 individuals with intelligible speech, 5/10 with abundant sialorrhea, 6/10 with alterations in the nasal morphology and 6/10 of the hard palate, 6/10 with alterations in the cheek tonus and 6/10 with masticatory alterations. In the vocal analysis, 4/10 presented inexact joint, 3/10 acute Pitch, 3/10 disturbed voice quality, 2/10 compromised comprehensive speech, 2/10 abnormal fluency by repetition and prolongation particularly related to resonance, 2/10 presented hypernasality, 1/10 mixed, 1/10 laryngeal, whereas the velocity was reduced in only one individual. Regarding the auditive evaluation, 6/10 presented auditive intensities in accordance with the normality for

the age group and in 3/10 were detected BERA alterations. The phonoaudiological alterations detected in this study suggest being part of the clinic spectrum of SCS and should be investigated in all age groups, aiming to allow a precocious intervention when it is necessary.

*APRESENTAÇÃO*





O projeto Crânio-Face Brasil, elaborado e desenvolvido no Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp é uma iniciativa pioneira que visa à melhoria da assistência a portadores de anomalias craniofaciais no Brasil.

Este projeto é baseado em princípios de genética comunitária, ou seja, são estudos voltados para doenças freqüentes na população, que podem ser reproduzidos em diferentes centros e cujos resultados possam contribuir efetivamente na assistência à comunidade.

Até o momento, este projeto conta com quatro linhas de atuação. O cadastro de serviços de assistência a portadores de anomalias craniofaciais, cujo resultado identificou 131 centros interessados em estudos cooperativos. A segunda vertente, voltada para a saúde pública, concentra-se em estudos relacionados à assistência fonoaudiológica em indivíduos com fissuras de lábio e (ou) palato. A terceira linha, na qual este está inserido, tem como meta a caracterização clínica de anomalias craniofaciais específicas.

Por fim, a quarta linha seria transmitir os resultados obtidos dos diferentes estudos realizados à comunidade por meio de projetos de educação continuada.





## *1- INTRODUÇÃO*

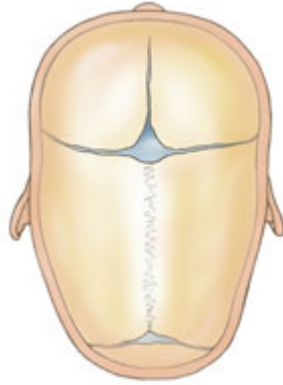


A craniossinostose ou cranioestenose é conhecida há mais de vinte séculos e caracteriza-se pela fusão prematura de um ou mais ossos do crânio, antes do crescimento encefálico completo. O formato final do crânio dependerá da sutura que foi comprometida, da quantidade de suturas envolvidas e do momento em que ocorreu esta fusão (ALONSO, 1997; COHEN et al., 1997). A sutura sagital está comprometida em aproximadamente 57% dos casos, com predomínio no sexo masculino, enquanto o acometimento coronal ocorre em 18-29% dos casos com discreto predomínio no sexo feminino. As suturas metópica e lambdóide, assim como o comprometimento de múltiplas suturas, são eventos menos freqüentes (GORLIN et al., 1990; ALONSO, 1997; COHEN et al., 1997).

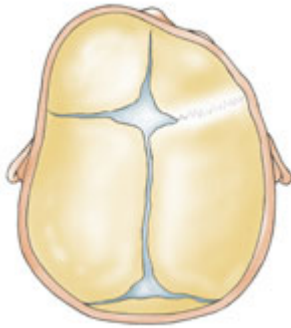
Normalmente, a fontanela posterior fecha-se aos três meses e a anterior por volta dos oito meses de idade extra-uterina. O crânio atinge seu período máximo de crescimento nos primeiros doze meses de vida extra-uterina e continua seu crescimento até os doze anos de idade. Entretanto, sua ossificação completa acontece em torno dos 50 anos (MOORE, 2000).

A fusão prematura de qualquer uma das suturas cranianas leva a uma limitação do crescimento na direção perpendicular dessa sutura, causando um crescimento compensatório exagerado na direção oposta (VIRCHOW, 1852). Como conseqüência, é comum a hipertensão intracraniana, diminuição de fluxo sanguíneo cerebral, obstrução de vias aéreas superiores, diminuição da acuidade visual e auditiva, déficit de aprendizado e efeitos psicológicos adversos (COHEN, 2000).

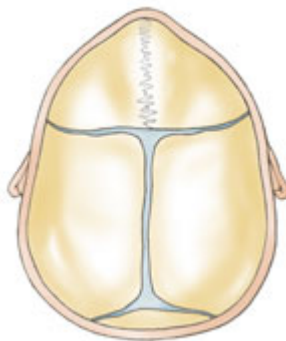
Os principais tipos de craniossinostoses são dolicocefalia, braquicefalia, trigonocefalia e plagiocefalia (Figuras 1, 2, 3 e 4).



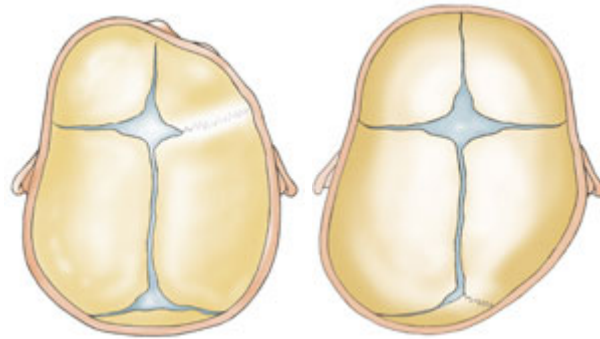
**Figura 1-** Fusão da sutura sagital (Dolicocefalia).



**Figura 2-** Fusão da sutura coronal (Braquicefalia).



**Figura 3-** Fusão da sutura metópica (Trigonocefalia).



**Figura 4-** Fusão unilateral da sutura coronal ou lambdóide (Plagiocefalia).

**Fonte:** University of Florida / Department of Neurosurgery ([www.neurosurgery.ufl.edu/ClinSpec/craniosynos](http://www.neurosurgery.ufl.edu/ClinSpec/craniosynos)).

A incidência deste sinal clínico na população em geral, é estimada em 1: 2.500 nascidos vivos, sendo mais prevalente no sexo masculino (3:1).

Em relação ao diagnóstico, alguns casos podem ser levantados apenas pela inspeção do formato anormal do crânio que parece estar mais acentuado quanto mais precoce aconteceu à sutura e quanto ao número de suturas atingidas. As investigações apropriadas devem incluir análise genética, exame radiológico, tomografia computadorizada e análise do desenvolvimento neuromotor.

Independentemente da etiologia, a craniossinostose, quando não é tratada adequadamente, pode provocar inúmeras complicações, porque pode limitar o espaço de crescimento do cérebro, além de gerar a deformidade da calota craniana, pode também levar a dificuldades no desenvolvimento neuropsicomotor (PANCHAL et al., 2003).

Atualmente, a maioria dos autores preconiza que a intervenção cirúrgica seja entre quatro e 36 meses, preferencialmente no primeiro ano de vida, visto que, nesta fase, o osso da criança é extremamente flexível e por isso pode ser moldado com facilidade, não

necessitando de reconstituições ósseas. O tratamento cirúrgico é geralmente recomendado por razões estéticas e também fisiológicas (KADRI et al., 2004).

A craniossinostose pode ser esporádica ou familiar. Quando familiar, geralmente está relacionada a um padrão de herança autossômico dominante com alta penetrância e expressividade variável. Além disso, esta pode aparecer como um sinal isolado ou estar associada a outras anormalidades, como o que se aborda a seguir.

### **1.1- Craniossinostoses isoladas**

As craniossinostoses isoladas, em especial a trigonocefalia (fusão de sutura metópica), podem ocorrer devido a fatores relacionados com o período embrionário ou fetal como infecções, alterações nutricionais, efeitos de teratógenos como fenitoína, valproato de sódio, ácido retinóico, aminopterina, oximetazolina (ASSÊNCIO-FERREIRA et al., 2001), existem também alguns estudos indicando que mulheres fumantes e (ou) residentes em locais de alta altitude estariam mais propensas a ter crianças com craniossinostose isoladas devido a hipoxemia (ALDERMAN et al., 1995; BRADLEY et al., 1995).

A fusão precoce de suturas também pode estar associada à deformação decorrentes de anormalidades intra-uterinas, como útero bicórneo ou septado (SPRANGER et al., 1982).

### **1.2- Craniossinostoses associadas a anomalias congênitas múltiplas**

Quando outras anomalias estão presentes, além do fechamento precoce das suturas, a craniossinostose pode ser considerada como um quadro sindrômico. Há mais de 50 condições clínicas nas quais a craniossinostose é um dos sinais (GOLLOP, 1997). Entretanto as mais comuns são aquelas classificadas como ACROCEFALOSSINDACTILIAS (Do grego *akros* = ponta, *kefalos* = crânio, *syn* = reunião, *dáctilo* = dedo), que constituem um grupo de defeitos congênitos com similaridade de fenótipo, evidenciada por craniossinostose, hipertelorismo ocular, proeminência nasal,

ponta nasal caída, hipodesenvolvimento de face média e anomalias variáveis de mãos e pés. Inclui-se neste grupo, a Síndrome de Apert (ACS Tipo I, OMIM 101200), Síndrome de Saethre-Chotzen (ACS Tipo III, OMIM 101400) e Síndrome de Pfeiffer (ACS Tipo V, OMIM 101600). Mutações em cinco genes (FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST e MSX2) têm sido mais frequentemente relacionadas as craniossinostoses sindrômicas. Além disso, a similaridade de apresentação entre as diferentes condições clínicas e a inter-relação entre os diferentes fatores genéticos, evidenciam uma via regulatória gênica comum, a qual ainda necessita de maior elucidação (BELLUS et al., 1996; REARDON et al., 1997; ROBIN, 1999; PASSOS-BUENO et al., 1999; RICE et al., 2000; FREITAS et al., no prelo).

Embora esse grupo de defeitos congênitos seja freqüente, grande parte dos estudos atuais envolve aspectos anatômicos, cirúrgicos, moleculares e genéticos. O estudo longitudinal de aspectos psicológicos foi recentemente iniciado e os primeiros resultados são bastante heterogêneos (GIL-DA-SILVA-LOPES, 2004). Apesar de ser reconhecida a presença de alterações de audição e fala, estes achados são heterogêneos e têm sido descritos muito recentemente em condições específicas. Para facilidade do leitor, estes encontram-se a seguir discutidos na apresentação das condições clínicas.

### **1.3- Síndrome de Apert**

A Síndrome de Apert é uma heredopatia autossômica dominante, relacionada a mutações no gene FGFR2, localizado na região 10q26, com incidência de 1: 100.000 nascidos vivos. No Quadro 1, estão as principais características clínicas da Síndrome de Apert (COHEN e KREIBORG, 1993).

**Quadro 1-** Características clínicas da S. de Apert (COHEN e KREIBORG, 1993).

|                     | <b>Síndrome de Apert</b>   |
|---------------------|--|
| <b>Intelecto</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Atraso do desenvolvimento motor</li><li>• Deficiência mental</li></ul>   |
| <b>Craniofacial</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Craniossinostose</li><li>• Turribraquicefalia</li><li>• Hipoplasia de linha média da face de moderada a severa</li></ul>                   |
| <b>Membros</b>      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sindactilia de tecidos moles e ósseos dos dedos e artelhos, envolvendo número variável de dedos</li><li>• Anquilose de cotovelos</li></ul> |
| <b>Outras</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Fusão de vértebras cervicais</li><li>• Hidrocefalia é incomum, mas ocasionalmente associa-se a anormalidades de órgãos internos</li></ul>  |

Além destas, são descritas também como alterações faciais a hipoplasia maxilar e mandíbula proeminente, ocasionando prognatismo, palato ogival, fenda de palato em alguns casos, configuração de arcada maxilar em V, sobreposição de dentes e erupção tardia (GONZALES et al., 1986). Desvio de septo, lábios com configuração trapezoidal durante o repouso e redução nas dimensões da nasofaringe, já foram descritas (GORLIN et al., 1995).

Na S. Apert, a obstrução de vias aéreas é uma complicação freqüente e comum nos primeiros anos de vida e na maior parte dos casos parece estar relacionada ao mau funcionamento da tuba auditiva (ZEISEL e ROBERTS, 2003) e comprometimento no ouvido médio, como fixação congênita do estribo e outras anomalias de pavilhão auricular que podem resultar em perda auditiva condutiva.

Em estudo piloto com 10 indivíduos com S. Apert, SHIPSTER et al (2002) pesquisaram as habilidades de linguagem e funções cognitivas nestes casos e, verificaram que nove apresentaram voz anormal, oito alterações de linguagem moderadas ou graves,



sendo mais freqüentes as dificuldades de expressão sem déficit cognitivo presente. Neste estudo, todos apresentaram problemas com a atenção, fala e habilidades oro-motoras.

BERGSTROM et al (1972) relataram que as manifestações otopatológicas mais comuns na síndrome de Apert são anquilose da platina do estribo que resultam na maioria das vezes, em perda auditiva do tipo condutiva. PHILLIPS e MIYAMOTO (1986) observaram perda auditiva do tipo condutiva, habitualmente devido à fixação ossicular e (ou) efusão de orelha média. Estes autores concluíram que os indivíduos afetados necessitam de cuidados otopatológicos precoces visando à definição dos procedimentos clínicos e cirúrgicos necessários.

#### **1.4- Síndrome de Pfeiffer**

A Síndrome de Pfeiffer é uma heredopatía autossômica dominante, com incidência de 1:100.000 nascidos vivos, muito heterogênea tanto nos aspectos clínicos quanto moleculares, relacionados a mutações nos genes FGFR1 (OMIM 136350), localizado na região 8p11.2-p11.1 e FGFR2 (OMIM 176943), localizado na região 10q26. COHEN (1993) propôs a divisão da síndrome em três tipos, obedecendo a aspectos clínicos (Quadro 2).

**Quadro 2-** Tipos e características clínicas da S. de Pfeiffer (COHEN,1993).

|                          | <b>Tipo 1</b>  | <b>Tipo 2</b>   | <b>Tipo 3</b>  |
|--------------------------|--|---|--|
| <b>Intelecto</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atraso do desenvolvimento motor</li> <li>• Deficiência mental</li> </ul>   |  |
| <b>Craniofacial</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Craniossinostose</li> <li>• Hipoplasia de linha média da face de moderada à severa</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Craniossinostose com crânio em forma de trevo</li> <li>• Proptose extrema</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Craniossinostose com crânio de conformação turribraquicefálica</li> <li>• Proptose extrema</li> </ul> |
| <b>Membros</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polegares e hálucos alargados, desviados medialmente</li> <li>• Sindactilia de tecidos moles</li> <li>• Braquidactilia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polegares e hálucos alargados, desviados medialmente</li> <li>• Sindactilia de tecidos moles</li> <li>• Anquilose dos cotovelos e joelhos</li> <li>• Braquidactilia</li> </ul> |  |
| <b>Outras alterações</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência auditiva</li> <li>• Hidrocefalia</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atresia e estenose de coanas</li> <li>• Anormalidades laringotraqueais</li> <li>• Hidrocefalia, convulsões e aumento do risco para morte precoce.</li> </ul>                   |  |

Em relação à frequência de alterações audiológicas nessa condição clínica, existem poucos relatos, predominando a descrição de fixação de cadeia ossicular (fusão da bigorna ao epítimpano e anquilose do estribo) resultando em perda auditiva do tipo condutiva (CREMERS, 1981).

### 1.5- Síndrome de Saethre-Chotzen

A Síndrome de Saethre-Chotzen foi descrita pelos médicos HAAKON SAETHRE (1931) e F. CHOTZEN em (1932). As características faciais incluem implantação baixa dos cabelos na frente, assimetria facial, hipoplasia maxilar, prognatismo mandibular, além de orelhas pequenas, dismórficas e com implantação baixa. Anomalias oculares como blefaroptose, estrabismo, epicanto, estenoses dos ductos lacrimais estão

descritas e, em raros casos, pode haver a perda da visão devido à atrofia do nervo óptico por compressão óssea (HOWARD et al., 1997).

O nariz pode apresentar desvio do septo, ponte baixa ou proeminente e, na região oral, tem sido relatados palato ogival e anomalias dentárias (dentes ausentes, supranumerários ou anômalos), levando a má oclusão (REARDON et al., 1994).

Dentre as anomalias digitais características da SSC destacam-se sindactilia cutânea parcial ou total, preferencialmente entre 2º e 3º dedos; prega única nas palmas, braquidactilia, polegares alargados ou digitiformes, clinodactilia, hálucos alargados e (ou) valgos, também estão descritos (GORLIN et al., 1990; REARDON et al., 1994; WILKIE et al., 1995; HOWARD et al., 1997; EL GHOUZZI et al., 1999).

Alguns indivíduos afetados podem apresentar, ainda, baixa estatura e anormalidades músculo-esqueléticas como fusão de vértebras cervicais, sinostose radio-ulnar, limitação da mobilidade articular, principalmente incapacidade para a extensão completa de cotovelos. Também foram descritos defeitos cardíacos, criptorquidia e anomalias renais (KOPYSC et al., 1980; GORLIN et al., 1990; REARDON et al., 1994).

O indivíduo afetado, de modo geral, tem inteligência normal, entretanto, deficiência mental moderada e convulsão já foram relatadas (KOPYSC et al., 1980; WILKIE et al., 1995; HOWARD et al., 1997; EL GHOUZZI et al., 1999).

O mecanismo de transmissão é autossômico dominante com alta penetrância e expressividade variável, o que pode dificultar o diagnóstico de formas mais brandas. Assim, a prevalência estimada de nascimento é 1/25.000 -1/50.000 (PAZNEKAS et al., 1998).

O *locus* da SSC foi mapeado na região cromossômica 7p21-p22 por análise de ligação (BRUETON et al., 1992; LEWANDA et al., 1994; VAN HERWERDEN et al., 1994). Estudos posteriores descreveram mutações no gene Twist (OMIM 601622), localizado na região 7p21, em indivíduos com fenótipo de SSC. Este gene codifica um fator de transcrição envolvido na morfogênese craniofacial e de membros (WILKIE et al., 1995;

BOURGEOIS et al., 1996; EL GHOUZZI et al., 1997; HOWARD et al., 1997; ROSE et al., 1997; PAZNEKAS et al., 1998; EL GHOUZZI et al., 1999).

A investigação molecular de craniossinostoses de modo geral é bastante complicada, devido à diversidade clínica, molecular, e pela complexa via de regulação gênica. Sendo assim, foram realizados estudos para caracterizar os principais pontos quentes de mutações e determinar as estratégias de investigação (MUENKE e SCHELL, 1995; PAZNEKAS et al., 1998; KAN et al., 2002; CHUN et al., 2003). Estes últimos autores propuseram um algoritmo próprio para pesquisa molecular em pacientes com craniossinostose, mais eficiente e de menor custo.

Quanto aos aspectos fonoaudiológicos não há estudos conhecidos sobre o perfil desta síndrome. Entretanto, na literatura é possível encontrar alguns pontos bastante importantes, como o estudo de ENSINK et al (1996) sobre a síndrome de SSC. Neste, os autores verificaram a presença de perda auditiva do tipo condutiva, relacionada no caso em questão, a anquilose do estribo, fixação da cadeia ossicular e infecções crônicas de orelha média. Além destes aspectos relativos ao funcionamento auditivo, outros dados relacionados à morfologia craniofacial, como o desvio de septo nasal, palato ogival e anomalias dentárias (dentes ausentes, supranumerários ou anômalos), ocasionando má oclusão são importantes para a comunicação oral (REARDON et al., 1994). O comprometimento de estruturas orofaciais responsáveis pela fala, o comprometimento auditivo freqüente e as dificuldades de socialização, associada a esta condição clínica sugerem antecipadamente a necessidade de avaliação e acompanhamento fonoaudiológico periódico com a finalidade de prevenir e (ou) minimizar as alterações na produção fonoarticulatória nestes casos.

## ***2- OBJETIVOS***



Considerando as características gerais das craniossinostoses, a alta prevalência estimada da SSC e a escassez de informação sobre aspectos fonoaudiológicos desta condição clínica o objetivo geral deste trabalho foi:

- Contribuir para a caracterização do perfil fonoaudiológico em indivíduos com SSC.

Com relação aos objetivos específicos, a partir da análise sistemática de 10 indivíduos com SSC, objetivou-se:

- Investigar a presença de alterações auditivas.
- Verificar aspectos da motricidade orofacial e estruturas relacionadas.
- Estabelecer um perfil da qualidade vocal e possíveis alterações.
- Delinear as características fundamentais de linguagem oral.





### *3- CASUÍSTICA E MÉTODOS*



### **3.1- Situação**

O presente trabalho corresponde a uma avaliação fonoaudiológica de indivíduos com SSC. Nele foram envolvidos outros profissionais da área de fonoaudiologia e demais áreas da saúde. Os dados foram coletados no Ambulatório de Dismorfologia Craniofacial do Hospital de Clínicas da Unicamp. Trata-se de ambulatório para diagnóstico e aconselhamento genético em anomalias craniofaciais estabelecido em hospital terciário não especializado na área. Todos os indivíduos tiveram sua participação neste estudo previamente autorizada por eles próprios ou pelos seus responsáveis, mediante assinatura do consentimento para a participação, o qual foi aprovado pelo comitê de ética da FCM-Unicamp (parecer nº 065/98), (Anexo1). Todos foram identificados por números, para manutenção da privacidade.

### **3.2- Sujeitos**

A presente casuística foi obtida entre março de 2004 e janeiro de 2005. Foram avaliados 10 indivíduos, seis do sexo masculino e quatro do sexo feminino, com idades variando entre dois e 44 anos por ocasião da primeira avaliação clínica, com ou sem correção cirúrgica da craniossinostose.

Foram selecionados todos os casos em acompanhamento no ambulatório durante o curso deste estudo e um caso encaminhado do setor de genética do Instituto de Biologia da Universidade Estadual Paulista -Unesp (Botucatu, SP).

Previamente a este estudo, foi realizada avaliação genética clínica, citogenética e molecular, das regiões mais frequentemente relacionadas a esta condição clínica e exame neuropsicológico de todos os casos.

### **3.3- Avaliação genético – dismorfológica**

O diagnóstico genético-clínico foi feito no setor de genética clínica por meio de avaliação pessoal de cada indivíduo, por meio de protocolos próprios. Foi observada a história clínica, os dados gestacionais, antecedentes obstétricos, intercorrências neonatais, antecedentes pessoais e familiares, bem como o exame clínico e propedêutica indicada para cada caso.

### **3.4- Avaliação citogenética**

Foram coletados dos probandos de cada família e dos casos isolados, 5 ml de sangue periférico em seringa descartável com 0,4 ml de heparina e encaminhado ao laboratório de Citogenética, para a cultura de linfócitos e realização do cariótipo com bandamento G (resolução de aproximadamente 500 bandas), para análise conforme a rotina do laboratório.

### **3.5- Estudo molecular**

Utilizou-se o protocolo estabelecido pelo ambulatório de Dismorfologia Craniofacial do Hospital de Clínicas da Unicamp, baseado nos estudos de CHUN, 2003 e FREITAS, 2005. Neste são pesquisadas as seguintes regiões e mutações específicas: exon 1 do gene TWIST, mutação P250R do gene FGFR3, exons 8 e 10 do gene FGFR2, mutação P252R do gene FGFR1 e também uma região descrita do gene MSX2.

De acordo com a região, utilizam-se técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de digestão ou sequenciamento direto (FREITAS, 2005).

### **3.6- Avaliação psicológica:** dividida em duas etapas

#### 3.6.1- Avaliação Neuropsicológica

A capacidade intelectual dos indivíduos da amostra foi avaliada por meio de teste formal, de acordo com a Bateria Luria-Nebraska para crianças (GOLDEN, 1989), com adaptações propostas por ROTTA (1989); ROTTA (1996), por neuropsicólogos do setor de neurologia. Essa bateria avalia 10 áreas neuropsicológicas que, através de um sistema funcional de interação cortical, produzem e orientam o comportamento (CIASCA, 1994). Tal bateria pode ser utilizada dos oito aos 12 anos, através de provas específicas que avaliam: habilidade motora tátil e visual, fala receptiva, linguagem expressiva, escrita, leitura, aritmética e memória. Cada prova consta de três a quatro itens.

#### 3.6.2- Avaliação psicológica

Realizada a partir de testes padronizados abordando a área da cognição, a avaliação do nível cognitivo foi feita através da Escala Wechsler de inteligência para crianças WISC (zero a 15 anos) e Escala Wechsler de inteligência para adultos WAIS (maiores de 15 anos). Os testes objetivam quantificar o nível cognitivo geral, sendo compostos por duas escalas, a primeira, verbal com seis sub-testes (informação, compreensão, aritmética, semelhanças, números, vocabulário), a segunda, executiva, também com cinco sub-testes (completar figuras, arranjo de figuras, armar objetos, cubos e códigos). Os pontos obtidos em cada prova (pontuação bruta), são convertidos em resultados escalares (pontuação de escala). A pontuação da escala verbal é obtida através da soma dos resultados escalares das provas verbais (QI verbal). A pontuação da escala de execução é obtida pela soma dos resultados escalares das cinco provas de execução (QI de execução). A pontuação da escala completa é a soma da pontuação da escala verbal e da pontuação da escala de execução. Os pontos da escala completa são convertidos em quociente de inteligência (QI) WECHSLER (1974); WECHSLER (1988).

Os dados referentes ao nível intelectual dos indivíduos da amostra auxiliarão na posterior discussão dos resultados obtidos através da avaliação fonoaudiológica.

### **3.7- Avaliação fonoaudiológica**

Este estudo foi concebido visando obter características gerais da SSC. Assim, constitui-se um instrumento em que foi possível a coleta do maior número de informação com qualidade durante consulta de rotina ao ambulatório de Dismorfologia Craniofacial (Anexo 2). Este instrumento foi dividido em:

#### 3.7. a) Anamnese

A anamnese fonoaudiológica foi realizada com os pais na maior parte dos casos, com exceção dos dois indivíduos adultos que responderam por si. Neste item foram investigados os seguintes aspectos:

- histórico e planejamento cirúrgico da craniossinostose
- aspectos respiratórios
- hábitos alimentares anteriores e atuais
- histórico audiológico
- acompanhamentos terapêuticos anteriores e atuais.

Após a anamnese os indivíduos passaram pela avaliação breve, que abordou os seguintes aspectos: linguagem oral (fala), motricidade orofacial, voz e audição.

#### 3.7. b) Avaliação

Foi realizada através de protocolo-padrão elaborado pela autora, com base em alguns protocolos já existentes, composto por itens que avaliam a fala (linguagem oral), aspectos da motricidade orofacial e voz (Anexo 2) e por exames complementares audiometria tonal limiar, imitação acústica e PAETE (Potencial auditivo evocado de tronco encefálico).

As avaliações foram realizadas no Hospital de Clínicas da Unicamp, em sala privativa e, na maior parte dos casos, foi utilizado apenas um encontro para levantar dados da anamnese e aplicar todo o protocolo elaborado, por se tratar de um ambiente hospitalar e da maioria dos indivíduos residirem fora da cidade.

#### 3.7.b.1- Linguagem oral (fala)

A avaliação da linguagem é algo bastante abrangente, muito complexo e por isso, muitas vezes um desafio. A finalidade deste item da avaliação era observar a expressão da linguagem oral. Para isto, foi utilizada uma história em quadrinhos da Turma da Mônica, sem diálogos prontos, com o objetivo de que o indivíduo examinado pudesse através das figuras seqüenciais inferir uma história e contá-la ao pesquisador. Neste item a intenção foi avaliar o uso funcional da comunicação. Na seqüência foi solicitada a repetição de uma lista de palavras balanceadas foneticamente, extraídas do ABFW-Teste de Linguagem Infantil nas áreas de Fonologia, Vocabulário, Fluência e Pragmática (ANDRADE et al., 2000), sobre Fonologia.

Vale ressaltar que este teste completo é indicado para crianças de dois a 12 anos e destina-se às áreas da fonologia, do vocabulário, da fluência e da pragmática, sendo então composto de quatro partes. Porém, para aplicação na sua totalidade, seria necessário um tempo estimado de 90 minutos, por isso optou-se por somente utilizar a parte anteriormente citada. Todos os dados foram gravados para análise posterior.

#### 3.7.b.2- Motricidade orofacial

A avaliação da motricidade orofacial foi baseada parcialmente no protocolo de avaliação fonoaudiológica do respirador oral, elaborado pela Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade Estadual de São Paulo (Unifesp). Nesta avaliação clínica foram observadas as principais estruturas orofaciais como lábios, bochechas, nariz, olhos, língua, palato duro e mole e os aspectos a eles relacionados. Também foram feitas, observações clínicas das funções estomatognáticas (respiração, mastigação e deglutição), com auxílio de água e torrada.

### 3.7.b.3- Voz

Para coleta dos dados de voz, utilizou-se um gravador digital (Portable MiniDisc Recorder MZ-NF810), da marca Sony e um microfone profissional, estéreo, omnidirecional da marca Sony modelo ECM-MS907. Os resultados foram armazenados em unidades Mini-Disc da marca Sony. As gravações foram realizadas no ambiente mais silente possível. Para a análise posterior contamos com a colaboração de três fonoaudiólogas especialistas em voz, que basearam suas análises na avaliação perceptiva da voz, ou seja, com dados da fala espontânea e não só dos tempos máximos de fonação.

### 3.7.b.4- Audição

A avaliação auditiva foi realizada no Setor de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, com exceção do PAETE e de algumas audiometrias que, em razão de problemas nos equipamentos e pessoal do Hospital de Clínicas-Unicamp, foram realizadas fora deste local. Para uniformizar os achados, todos foram realizados em uma clínica de excelência na cidade (Clínica Ephata - Otorrinolaringologia Geral e Pediátrica), com exceção de um paciente que precisou de sedação para a realização do exame, cujo local de referência na cidade é o Setor de Otorrinolaringologia do Hospital Penido Burnier.

Esta parte da avaliação constou de audiometria tonal limiar, logaudiometria e medidas da imitância acústica (timpanometria e medida do reflexo acústico) com a finalidade de verificar ausência ou presença de alterações sensoriais da audição, realizadas no audiômetro AC30 e imitanciômetro AZ07. Para uniformizar os achados, convencionou-se utilizar a classificação do grau de perda auditiva segundo DAVIS e SILVERMANN (1970) para os indivíduos maiores de sete anos (Quadro 3) e de NOTHERN e DOWS (1991) para crianças até sete anos (Quadro 4).



**Quadro 3-** Classificação de DAVIS e SIVERMANN (1970).

| <b>Classificação</b> | <b>Média da perda auditiva</b> |
|----------------------|--------------------------------|
| Normal               | 0-25 dB                        |
| Leve                 | 26-40                          |
| Moderada             | 41-70                          |
| Severa               | 71-90                          |
| Profunda             | 91.....                        |

**Quadro 4-** Grau de perda auditiva- crianças menores de sete anos segundo NORTHERN e DOWNS, 1991.

| <b>Classificação</b> | <b>Média da perda auditiva</b> |
|----------------------|--------------------------------|
| Normal               | 0-15 dB                        |
| Discreta ou mínima   | 16-25                          |
| Leve                 | 26-40                          |
| Moderada             | 41-55                          |
| Moderadamente severa | 56-70                          |
| Severa               | 71-90                          |
| Profunda             | + 90                           |

Além disso, foi realizado também o exame de potencial auditivo evocado de tronco encefálico (PAETE) no equipamento Bio-Logics System Corp, (FIGUEIREDO e CASTRO JR, 2005).



## ***4- RESULTADOS***



#### 4.1- Avaliação genético-dismorfológica

O dados referentes às características físicas, a partir da avaliação genético-clínica, mostram que, de um total de 10 indivíduos, seis são do sexo masculino e quatro do sexo feminino. As idades variaram de dois a 44 anos, tendo como base a data da primeira avaliação.

Os principais sinais clínicos da amostra encontram-se descritos na tabela 1.

**Tabela 1-** Distribuição dos indivíduos, segundo idade, sexo e principais sinais clínicos.

| <b>Indivíduo</b> | <b>Idade</b>       | <b>Sexo</b> | <b>Principais Sinais Clínicos</b>   |
|------------------|--------------------|-------------|---|
| 1                | 2 <sup>a</sup> 7m  | M           | Fronte ampla, braquitricefalia, orelhas baixas e com relevo pobre, nariz com ponta caída, comissuras bucais para baixo, braquidactilia, sindactilia cutânea parcial entre o 2° e 3° dedos das mãos e dos pés, DNPM normal.  |
| 2                | 7 <sup>a</sup> 6m  | M           | Braquicefalia, occipital plano, fronte abaulada, assimetria facial, hipoplasia malar, implantação baixa de cabelo na fronte, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, estrabismo convergente à direita, estenose do canal lacrimal à direita, crista supraorbitária rasa, ponte nasal proeminente, acentuação do ramo da hélice, implantação baixa das orelhas e posterior rotação, palato ogival, má oclusão dentária, prega palmar única bilateral, clinodactilia bilateral do 5° dedo, sindactilia cutânea parcial bilateral dos 2°, 3° e 4° artelhos, peito escavado, criptorquidia bilateral. Atraso DNPM, convulsão.   |
| 3                | 7 <sup>a</sup> 8m  | F           | Braquicefalia, plagiocefalia, assimetria facial, implantação baixa de cabelo na fronte, hipoplasia malar, fronte abaulada, hipertelorismo ocular, ponte nasal proeminente, acentuação do ramo da hélice, implantação baixa e posterior angulação das orelhas, prega palmar única bilateral, braquidactilia, polegares digitiformes, clinodactilia bilateral do 5° dedo, zigodactilia bilateral dos artelhos, háluces alargados.   |
| 4                | 9 <sup>a</sup>     | M           | *   |
| 5                | 9 <sup>a</sup> 4m  | F           | Braquicefalia, assimetria facial, implantação baixa de cabelo na fronte, hipoplasia malar, fronte inclinada para trás, ptose palpebral, hipertelorismo ocular, epicanto bilateral, ponte nasal baixa, lábio superior arqueado (filtro curto), palato alto, acentuação do ramo da hélice, antítrego escavado, implantação baixa e posterior angulação das orelhas, prega palmar única bilateral, sindactilia cutânea parcial bilateral dos 2°, 3° e 4° dedos, braquidactilia, polegares alargados, clinodactilia do 5° dedo da mão direita, sindactilia cutânea parcial bilateral dos 2° e 3° artelhos, háluces alargados, peito escavado, cintura escapular estreita. |
| 6                | 10 <sup>a</sup> 2m | M           | Braquicefalia, assimetria facial, hipoplasia malar, ptose palpebral, implantação baixa de cabelo na fronte, ponte nasal proeminente, desvio de septo nasal, acentuação do ramo da hélice, palato ogival, má oclusão dentária, sindactilia cutânea parcial dos 3° e 4° dedos, háluces alargados, sindactilia cutânea parcial bilateral dos 3° e 4° artelhos. Deficiência visual bilateral.   |

|    |                     |   |  |
|----|---------------------|---|--|
| 7  | 12 <sup>a</sup> 11m | F | Braquicefalia, assimetria facial, implantação baixa de cabelo na frente, hipoplasia malar, frente abaulada, hipertelorismo ocular, ponte nasal proeminente, acentuação do ramo da hélice, implantação baixa das orelhas, sindactilia cutânea parcial bilateral dos 2° e 3° dedos, prega palmar única bilateral, braquidactilia, polegares digitiformes, clinodactilia bilateral do 5° dedo, háluces alargados.   |
| 8  | 14 <sup>a</sup> 5m  | F | Braquicefalia, assimetria facial, implantação baixa de cabelo na frente, hipoplasia malar, frente inclinada para trás, ptose palpebral, hipertelorismo ocular, estrabismo, epicanto bilateral, ponte nasal proeminente, acentuação do ramo da hélice, implantação baixa e posterior angulação das orelhas, palato alto e estreito, desvio da úvula à E, sindactilia cuânea parcial bilateral dos 2° e 3° dedos, prega palmar única bilateral do 5° dedo, sindactilia cutânea parcial bilateral dos 2° e 3° artelhos, háluces valgus e alargados, peito escavado. |
| 9  | 36 <sup>a</sup> 4m  | M | Braquicefalia, ptose palpebral, implantação baixa de cabelo na frente, hipoplasia malar, hipertelorismo ocular, ponte nasal proeminente, acentuação do ramo da hélice, sindactilia cutânea parcial bilateral dos 3° e 4° dedos, sindactilia cutânea parcial bilateral dos 2° e 3° artelhos.  |
| 10 | 44 <sup>a</sup> 5m  | M | Sinais clínicos semelhantes ao indivíduo 1.  |

\* não foi possível ter acesso aos dados do serviço ao qual o paciente é acompanhado.

#### 4.2- Avaliação citogenética e estudo molecular

Com relação à avaliação citogenética, não foram observadas alterações cromossômicas em nenhum dos indivíduos avaliados e no estudo molecular foram encontradas mutações em apenas dois casos que pertencem à mesma família. No caso específico, a mutação P250R do gene FGFR3 (indivíduos 1 e 10).

**Tabela 2-** Classificação dos indivíduos, segundo achado citogenético e estudo molecular.

| Indivíduo | Citogenética | Achado molecular            |
|-----------|--------------|-----------------------------|
| 1         | 46, XY       | Mutação P250R do gene FGFR3 |
| 2         | 46, XY       | N.A.E.                      |
| 3         | 46, XX       | N.A.E.                      |
| 4         | 46, XY       | N.A.E.                      |
| 5         | 46, XX       | N.A.E.                      |
| 6         | 46, XY       | N.A.E.                      |
| 7         | 46, XX       | N.A.E.                      |
| 8         | 46, XX       | N.A.E.                      |
| 9         | 46, XY       | N.A.E.                      |
| 10        | 46, XY       | Mutação P250R do gene FGFR3 |

N.A.E. nenhuma alteração foi encontrada.

### 4.3- Avaliação psicológica

Os resultados das avaliações psicológicas realizadas mostram que na amostra estudada, a avaliação do nível intelectual aponta em 4/10 comprometimento intelectual (indivíduos 2, 3, 4, e 5) estando os demais dentro do padrão esperado para a idade cronológica. Quanto à avaliação percepto-motora pode-se verificar que a minoria, 3/10 está abaixo do esperado (indivíduos 2, 4 e 5) e, além disso, apresentam sinais de disfunção cerebral, com uma ressalva importante para o indivíduo 5 que apresentou o resultado final dentro da média esperada porém, durante a realização das mesmas apresentou ao examinador excessivos sinais de alguma disfunção cerebral.

A avaliação psicológica geral mostrou que 2/10 apresentam déficit neuropsicológico (Tabela 3).

**Tabela 3-** Distribuição dos indivíduos segundo avaliação psicológica.

| <b>Indivíduo</b> | <b>Avaliação Intelectual</b>                    | <b>Avaliação Percepto-Motora</b>   | <b>Avaliação Psicológica</b>                               |
|------------------|---|--|--|
| 1                | Dentro da média                                 | Dentro do padrão esperado para a idade cronológica   | Desempenho médio dentro do esperado                        |
| 2                | Abaixo da média                                 | Abaixo do esperado com sinais significativos de disfunção cerebral   | Apresentou resultados que apontam déficit neuropsicológico |
| 3                | Resultados no limite inferior da média esperada | Dentro do padrão esperado para sua idade cronológica   | Padrão Médio   |
| 4                | Abaixo da média                                 | Abaixo do esperado com sinais significativos de disfunção cerebral   | Déficit neuropsicológico                                   |
| 5                | Resultados limítrofes                           | Resultados dentro da média esperada para sua idade cronológica, mas com excessivos sinais significativos de disfunção cerebral | Desempenho médio dentro do esperado                        |
| 6                | Resultados no limite superior da média          | Não realizada*   | Bom desempenho   |
| 7                | Desempenho no limite inferior da média          | Resultados dentro do esperado para sua idade   | Desempenho médio   |
| 8                | Dentro da média                                 | Dentro da média esperada para sua idade, sem sinais significativos de disfunção cerebral                                       | Desempenho médio   |
| 9                | Nível intelectual médio                         |  |  |
| 10               | Nível intelectual normal lento                  |  |  |

\* Não foram aplicados todos os sub-testes dos dois instrumentos utilizados e não foi realizada a avaliação percepto-motora em função da deficiência visual. Estes resultados foram obtidos através da avaliação parcial.

#### **4.4- Anamnese**

Foi possível verificar que a maior parte dos indivíduos 8/10 ainda não foram submetidos à correção da craniossinostose sendo que 3/10 deverão passar por este procedimento, porém sem data prevista. Vale ressaltar que o indivíduo 4 não realizou correção da craniossinostose, porém já realizou quatro cirurgias.

Em relação aos aspectos respiratórios questionados, verifica-se a respiração bucal e o ronco noturno 6/10, seguido de resfriados freqüentes 5/10. A rinite alérgica esteve presente em 3/10 casos, sialorréia noturna em outros 3/10, asma em 1 caso e amigdalites freqüentes em 2.

De todos os indivíduos, oito foram amamentados, os adultos não souberam relatar. Quanto aos hábitos alimentares atuais, predomina na amostra a alimentação já consistente 9/10, rápida 6/10, bilateral 6/10 e com lábios fechados 6/10; 4/10 mastigam com os lábios abertos e 4/10 referem uma mastigação ruidosa.

Em relação aos hábitos bucais, prevaleceu o uso da mamadeira 8/10 e em três casos há relato de bruxismo.

No histórico audiológico da amostra, três indivíduos já foram submetidos a exames anteriores (indivíduos 4,6 e 9). Destes três, apenas o indivíduo 9 faz avaliações periódicas porque trabalha exposto a ruído.

Apenas dois indivíduos fazem fonoterapia atualmente, ambos pela APAE de suas respectivas cidades. O indivíduo 6, já fez este acompanhamento, no passado.

De todos os 10 casos, sete relataram acompanhamento psicológico ou neurológico; entretanto, em quatro casos isto ocorre esporadicamente.

Destaca-se neste item que essas informações obtidas pelos responsáveis ou pelos mesmos, não coincidiu muitas vezes com os aspectos observados na avaliação pelo examinador, visto que são informações sujeitas à interpretação pessoal.

Os resultados observados na amostra encontram-se no Quadro 5.







#### 4.5- Avaliação da linguagem oral

Na avaliação da fala, verificou-se que 9/10 apresentam fala inteligível, porém, o acúmulo de saliva apareceu em metade da amostra 5/10. Trocas fonarticulatórias foram observadas em 2/10 casos, pelos mesmos fonemas e as omissões também foram as mesmas nestes dois indivíduos, aparecendo no indivíduo 3 de maneira assistemática e no 4, sistemática. Os resultados encontram-se sintetizados no Quadro 6.

**Quadro 6-** Dados referentes à produção oral, observados na presente amostra.

| Indivíduos   | Inteligível | Acúmulo de saliva | Sigmatismo | Articulação |                                 |           |
|--------------|-------------|-------------------|------------|-------------|---------------------------------|-----------|
|              |             |                   |            | Trocas      | Omissões                        | Imprecisa |
| 1            | SIM         |                   |            |             |                                 |           |
| 2            | NÃO         |                   | NA         | NA          | NA                              | NA        |
| 3            | SIM         | +                 |            | /G/ →/K/    | /R/<br><br>/L/<br>assistemática | +         |
| 4            | SIM         |                   | +          | /G/→/K/     | /R/<br><br>/L/<br>sistemática   |           |
| 5            | SIM         | +                 |            |             |                                 |           |
| 6            | SIM         | +                 |            |             |                                 |           |
| 7            | SIM         | +                 |            |             |                                 |           |
| 8            | SIM         | +                 |            |             |                                 |           |
| 9            | SIM         |                   |            |             |                                 |           |
| 10           | SIM         |                   |            |             |                                 |           |
| <b>TOTAL</b> | 9/10        | 5/10              | 1/10       | 2/10        | 2/10                            | 1/10      |

NA: não avaliado porque criança não conseguiu comunicar-se.

#### 4.6- Avaliação da motricidade orofacial

Quanto à avaliação dos aspectos posturais /morfológicos, verificou-se que, em todas as estruturas observadas, houve mais de um indivíduo com alteração, sendo as mais prevalentes na amostra as de nariz e palato duro, com 6/10 casos. Vale ressaltar que as alterações de nariz foram consideradas como base alargada, narina estreita, desvio de septo nasal e quanto ao palato duro considerou-se palato profundo, estreito ou ambos. Os resultados gerais encontram-se no Quadro 7.

**Quadro 7-** Aspectos posturais / morfológicos das principais estruturas orofaciais da presente amostra.

| Indivíduos   | Lábios | Bochechas | Nariz | Olhos | Língua | Palato Duro | Palato Mole |
|--------------|--------|-----------|-------|-------|--------|-------------|-------------|
| 1            | ALT    | ALT       | ALT   | ALT   | ALT    | ALT         | NL          |
| 2            | NL     | NL        | ALT   | ALT   | ALT    | ALT         | **          |
| 3            | NL     | NL        | NL    | NL    | NL     | ALT         | NL          |
| 4            | NL     | NL        | NL    | NL    | NL     | ALT         | NL          |
| 5            | NL     | ALT       | ALT   | NL    | NL     | NL          | ALT         |
| 6            | NL     | ALT       | ALT   | ALT   | NL     | NL          | ALT         |
| 7            | NL     | NL        | ALT   | ALT   | ALT    | ALT         | NL          |
| 8            | ALT    | ALT       | ALT   | ALT   | ALT    | ALT         | NL          |
| 9            | NL     | NL        | NL    | NL    | NL     | NL          | NL          |
| 10           | NL     | NL        | NL    | NL    | NL     | NL          | NL          |
| <b>Total</b> | 2/10   | 4/10      | 6/10  | 5/10  | 4/10   | 6/10        | 2/10        |

NL: normal; ALT: alterado; \*\* não visualizado.

Na avaliação da motricidade orofacial, mobilidade e tonicidade, 6/10 apresentam bochechas com alteração relacionada ao tônus, 5/10 de língua e lábios e 4/10 apresentam alterações quanto à mobilidade de língua e lábios (Quadro 8).

Nas funções estomatognáticas avaliadas, a mastigação está comprometida, em seis indivíduos da amostra, seguida do comprometimento da respiração bucal, observado em cinco indivíduos, como mostra o Quadro 9.

**Quadro 8-** Aspecto funcional de lábios, língua e bochecha na amostra estudada:

| Estruturas              | 1  | 2  | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Total |
|-------------------------|----|----|---|---|---|---|---|---|---|----|-------|
| Mobilidade de lábios    | *  |    | + |   |   | + |   |   | + | +  | 4/10  |
| Tonicidade de lábios    | +  | +  | + |   |   |   |   | + |   | +  | 5/10  |
| Mobilidade de língua    | ** | ** | + |   |   | + |   |   | + | +  | 4/10  |
| Tonicidade de língua    | +  | ** | + |   |   |   | + | + |   | +  | 5/10  |
| Tonicidade de bochechas | +  | +  | + |   |   |   | + | + |   | +  | 6/10  |

+ alterações presentes; \* não avaliado; \*\* não colaboraram.

**Quadro 9-** Funções estomatognáticas avaliadas na amostra:

| Funções             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Total |
|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-------|
| Respiração bucal    | + | + |   |   | + | + |   | + |   |    | 5/10  |
| Deglutição alterada |   | * |   |   |   |   |   | + |   | +  | 2/10  |
| Mastigação alterada | + | * | + |   | + | + |   | + |   | +  | 6/10  |

+ alterações presentes; \* não avaliado.

#### 4.7- Avaliação de voz

Em relação à análise vocal, chegou-se aos seguintes resultados: 4/10 apresentaram articulação imprecisa, 3/10 Pitch agudo, 3/10 qualidade vocal alterada, 2/10 inteligibilidade de fala comprometida, 2/10 fluência alterada, o indivíduo 4 por repetições e o indivíduo 7 por prolongamentos, quanto ao aspecto da ressonância, 2/10 apresentaram hipernasalidade, sendo que destes o indivíduo 4 apresentou emissões completamente nasais, 1/10 mista, 1/10 laríngea, já quanto à velocidade apenas um apresentou velocidade reduzida, como mostra o Quadro 10.

**Quadro 10-** Resultados obtidos na avaliação de voz da presente amostra.

| Indivíduos | Articulação | Ressonância | Pitch    | Velocidade de fala | Voz           | Modulação | Inteligibilidade | Fluência                    |
|------------|-------------|-------------|----------|--------------------|---------------|-----------|------------------|-----------------------------|
| 1          | Precisa     | adequada    | adequado | adequada           | alterada      | adequada  | compatível       | normal                      |
| 2 *        |             |             |          |                    |               |           |                  |                             |
| 3          | imprecisa   | Mista       | agudo    | adequada           | sem alteração | adequada  | inteligível      | normal                      |
| 4          | imprecisa   | hipernasal  | agudo    | adequada           | sem alteração | adequada  | ininteligível    | alterada<br>(repetições)    |
| 5          | Precisa     | adequada    | agudo    | **                 | sem alteração | adequada  | inteligível      | normal                      |
| 6          | Precisa     | laríngea    | adequado | adequada           | alterada      | adequada  | compatível       | normal                      |
| 7          | imprecisa   | posterior   | adequado | adequada           | sem alteração | adequada  | com atenção      | alterada<br>(prolongamento) |
| 8          | imprecisa   | hipernasal  | adequado | reduzida           | alterada      | reduzida  | com atenção      | normal                      |
| 9          | Precisa     | adequada    | adequado | adequada           | sem alteração | adequada  | inteligível      | normal                      |
| 10         | Precisa     | adequada    | adequado | adequada           | sem alteração | adequada  | inteligível      | normal                      |

\*indivíduo não avaliado; \*\* não foi possível avaliar neste caso.

#### 4.8- Avaliação auditiva

Na avaliação dos dados relativos aos limiares auditivos obtidos pela audiometria, 6/10 apresentam limiares dentro da normalidade de acordo com as classificações de DAVIS e SIVERMANN, 1970 para adultos e NORTHERN e DOWNS, 1991 para crianças e, 3/10 apresentam perda auditiva (Quadro 11).

Na medida da imitância acústica, 6/10 apresentaram curva do tipo A em ambas as orelhas, 2/10 do tipo B em ambas as orelhas e 1/10 do tipo C na orelha esquerda (Quadro12).

Quanto à presença ou ausência de reflexos acústicos, observou-se que 4/10 não apresentam os reflexos em nenhuma das frequências, 3/10 apresentam todos os reflexos presentes e 2/10 presente em algumas e ausente em outras (Quadro 12).

No quadro 13 estão descritos os dados referentes aos potenciais auditivos de tronco encefálico, na qual verifica-se que 3/10 apresentam resultados normais, 6/10 apresentam alterações.

**Quadro 11-** Limiares auditivos de via aérea e óssea da amostra estudada.

| Indivíduos |                            | 0,25<br>KHz | 0,5<br>KHz     | 1<br>KHz      | 2<br>KHz       | 3<br>KHz       | 4<br>KHz       | 6<br>KHz | 8<br>KHz | Classificação Sugestiva de:   |
|------------|----------------------------|-------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------|----------|---|
| 1          |                            |             |                |               |                |                |                |          |          |   |
| 2          | OD<br>VA/VO<br>OE<br>VA/VO |             | 65<br>50       | 60<br>60      | 60<br>60       |                | 65<br>60       |          |          | Exame não concluído   |
| 3          | OD<br>VA/VO<br>OE<br>VA/VO | 5<br>5      | 10<br>10/5     | 5<br>5/0      | 5<br>0/0       | 10<br>25/25    | 5<br>45/40     | 25<br>40 | 20<br>45 | Perda auditiva bilateral na OD à partir de 6 KHz e na orelha esquerda neurossensorial à partir de 3 KHz |
| 4          | OD<br>VA/VO<br>OE<br>VA/VO | 20<br>15    | 15<br>15       | 15<br>15      | 10<br>10       | 10<br>10       | 10<br>10       | 15<br>5  | 20<br>15 | Audição normal bilateral  |
| 5          | OD<br>VA/VO<br>OE<br>VA/VO | 45<br>40    | 45/15<br>45    | 55/5<br>40/20 | 45/10<br>20/20 |                | 50/0<br>35/5   |          | 45<br>30 | Perda auditiva condutiva bilateral de grau moderado à direita e pior nas baixas frequências à esquerda  |
| 6          | OD<br>VA/VO<br>OE<br>VA/VO | 10<br>20    | 15<br>20       | 10<br>20      | 5<br>10        | 5<br>10        | 0<br>10        | 10<br>15 | 5<br>15  | Audição normal bilateral  |
| 7          | OD<br>VA/VO<br>OE<br>VA/VO | 0<br>0      | 0<br>0         | 0<br>0        | 0<br>0         | 0<br>0         | 0<br>0         | 5<br>0   | 10<br>5  | Audição normal bilateral  |
| 8          | OD<br>VA/VO<br>OE<br>VA/VO | 15<br>15    | 15<br>15       | 10<br>10      | 5<br>15        | 10<br>15       | 10<br>5        | 15<br>15 | 20<br>15 | Audição normal bilateral  |
| 9          | OD<br>VA/VO<br>OE<br>VA/VO | 20<br>20    | 15<br>15       | 5<br>10       | 5<br>5         | 0<br>0         | 0<br>10        | 5<br>10  | 5<br>25  | Audição normal bilateral  |
| 10         | OD<br>VA/VO<br>OE<br>VA/VO | 50<br>40    | 35/30<br>30/20 | 30/30<br>20   | 40/35<br>25/25 | 45/45<br>45/45 | 65/60<br>60/55 | 55<br>55 | 60<br>60 | Perda auditiva bilateral neurossensorial pior nas altas frequências                                     |

OD orelha direita; OE orelha esquerda; VA via aérea; VO via óssea. **Nota:** O indivíduo 1 realizou avaliação instrumental através do Hear Kit e apresentou respostas esperadas pela idade cronológica. O indivíduo 2 apresentou respostas inconsistentes durante a realização do exame e não retornou para terminá-lo.

**Quadro 12-** Dados da imitação acústica.

| Indivíduos | Curva |    | Reflexo estapediano Aferência direita |      |      |      |      | Reflexo estapediano Aferência esquerda |      |      |      |      |
|------------|-------|----|---------------------------------------|------|------|------|------|--|------|------|------|------|
|            | OD    | OE | 0,5 Hz                                | 1 Hz | 2 Hz | 3 Hz | 4 Hz | 0,5 Hz                                 | 1 Hz | 2 Hz | 3 Hz | 4 Hz |
| 1          | A     | A  | P                                     | P    | P    | A    | A    | P                                      | P    | P    | P    | P    |
| 2          | B     | B  | A                                     | A    | A    | A    | A    | A                                      | A    | A    | A    | A    |
| 3          | A     | A  | A                                     | A    | A    | A    | A    | A                                      | A    | A    | A    | A    |
| 4          |       |    |                                       |      |      |      |      |  |      |      |      |      |
| 5          | B     | B  | A                                     | A    | A    | A    | A    | A                                      | A    | A    | A    | A    |
| 6          | A     | C  | P                                     | P    | P    | P    | P    | P                                      | P    | P    | P    | P    |
| 7          | A     | A  | A                                     | A    | A    | A    | A    | P                                      | P    | P    | A    | A    |
| 8          | A     | A  | A                                     | A    | A    | A    | A    | A                                      | A    | A    | A    | A    |
| 9          | A     | A  | P                                     | P    | P    | P    | P    | P                                      | P    | P    | P    | P    |
| 10         | A     | A  | P                                     | P    | P    | P    | P    | P                                      | P    | P    | P    | P    |

P presente; A ausente.

**Quadro 13-** Resultados do potencial auditivo evocado de tronco encefálico.

| Indivíduos | Potenciais Auditivos de tronco encefálico   | Conclusão  |
|------------|---|--|
| 1          | Diferenciais interpicos das latências das ondas (P1-P5) das vias auditivas tronculares alargados bilateralmente   | Exame normal   |
| 2          | não realizado   | não realizado  |
| 3          | Diferenciais interpicos das latências das ondas (P1-P3) das vias auditivas tronculares alargados à esquerda   | Compatível com lesão neural à esquerda                             |
| 4          | Latências normais   | OD limiar compatível com 35 dBNA, OE limiar compatível com 35 dBNA |
| 5          | Morfologia irregular e pouco reproduzível das ondas tronculares. Latências absolutas das ondas (P5) das vias auditivas tronculares sugerem alteração periférica                               | Compatível com perda auditiva moderada bilateral                   |
| 6          | Alongamento das ondas P1 na via auditiva troncular direita  | Exame normal (fator condutivo à direita)                           |
| 7          | Diferenciais interpicos das latências das ondas (P1-P5) das vias auditivas tronculares normais bilateralmente   | Exame normal   |
| 8          | Diferenciais interpicos das latências das ondas (P1-P5) das vias auditivas tronculares normais bilateralmente   | Exame normal   |
| 9          | Diferenciais interpicos das latências das ondas (P1-P5) das vias auditivas tronculares nos limites superiores aos de normalidade bilateralmente   | Exame normal (sugere alteração neural)                             |
| 10         | Alongamento das respostas das ondas (P1) na via auditiva troncular direita<br>Diferenciais interpicos das latências das ondas (P1-P3) das vias auditivas tronculares alargados bilateralmente | Compatível com lesão neural bilateral                              |





**Quadro 5-** Resultados obtidos por meio da anamnese fonoaudiológica.

|   | <b>1</b>  | <b>2</b>                                | <b>3</b> | <b>4</b>                           | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b>           | <b>9</b> | <b>10</b> | <b>Total</b> |
|---|-----------|---|----------|------------------------------------|----------|----------|----------|--------------------|----------|-----------|--------------|
| <b>Problemas de saúde geral</b>           | Bronquite | Meningite<br>Sinusite<br>Sopro cardíaco | -        | Hipotireoidismo<br>Asma e Sinusite | Hepatite |          | Hepatite | Cefaléia constante |          |           | 6/10         |
| <b>Histórico e planejamento cirúrgico</b> |           |   |          |                                    |          |          |          |                    |          |           |              |
| Passou por procedimento cirúrgico         |           |   |          | +<br>DS, RGE,OA                    | +<br>CR  | +<br>CR  |          |                    |          |           | 3/10         |
| Previsão de cirurgia futura               | +         |   |          |                                    | +        |          |          | +                  |          |           | 3/10         |
| <b>Aspectos respiratórios</b>             |           |   |          |                                    |          |          |          |                    |          |           |              |
| Renite alérgica                           |           |   |          | +                                  | +        |          |          |                    | +        |           | 3/10         |
| Asma                                      |           |   |          | +                                  |          |          |          |                    |          |           | 1/10         |
| Bronquite                                 | +         | +                                       |          |                                    |          |          |          |                    |          |           | 2/10         |
| Resfriados freqüentes                     |           | +                                       |          | +                                  |          |          | +        | +                  | +        |           | 5/10         |
| Amigdalites freqüentes                    |           |   | +        |                                    |          |          |          | +                  |          |           | 2/10         |
| Ronco noturno                             |           | +                                       | +        | +                                  | +        |          | +        |                    |          | +         | 6/10         |
| Sialorréia noturna                        |           | +                                       |          |                                    | +        |          |          | +                  |          |           | 3/10         |
| Respiração bucal noturna                  |           | +                                       | +        | +                                  | +        | +        |          | +                  |          |           | 6/10         |
| Respiração bucal diurna                   |           | +                                       |          |                                    |          |          |          |                    |          |           | 1/10         |
| <b>Alimentação</b>                        |           |   |          |                                    |          |          |          |                    |          |           |              |
| Recebeu aleitamento materno               | +         | +                                       | +        | +                                  | +        | +        | +        | +                  | *        | *         | 8/10         |
| <b>Alimentação atual</b>                  |           |   |          |                                    |          |          |          |                    |          |           |              |
| Consistente                               | +         |   | +        | +                                  | +        | +        | +        | +                  | +        | +         | 9/10         |
| Mole                                      |           | +                                       |          |                                    |          |          |          |                    |          |           | 1/10         |
| Mastigação rápida                         | *         | +                                       | +        | +                                  | *        | +        | +        |                    | +        |           | 6/10         |
| Com lábios fechados                       | +         | +                                       |          |                                    |          | +        | +        |                    | +        | +         | 6/10         |
| Com lábios abertos                        |           |   | +        | +                                  | +        |          |          | +                  |          |           | 4/10         |
| Mastigação lenta                          | *         |   |          |                                    | *        |          |          | +                  |          |           | 1/10         |

|   |   |   |   |    |   |   |       |   |    |       |      |
|---|---|---|---|----|---|---|-------|---|----|-------|------|
| Mastigação normal                             | + |   |   |    | * |   | +     |   |    | +     | 3/10 |
| Mastigação unilateral                         | * | * |   |    | * |   |       |   | +  |       | 1/10 |
| Mastigação bilateral                          | * | * | + | +  | * | + | +     | + |    | +     | 6/10 |
| Mastigação ruidosa                            |   |   | + | +  |   |   | +     | + |    |       | 4/10 |
| Dor ATM                                       | * |   |   |    |   |   |       | + |    |       | 1/10 |
| Líquido na refeição                           |   |   |   |    |   |   |       |   | +  |       | 1/10 |
| <b>Hábitos Bucais</b>                         |   |   |   |    |   |   |       |   |    |       |      |
| Uso de chupeta comum                          |   |   |   | +  |   |   |       |   |    | *     | 1/10 |
| Uso de chupeta ortodôntica                    |   |   |   |    |   |   |       |   |    | *     | 0/10 |
| Mamadeira comum                               | + | + | + | +  | + | + | +     | + |    | *     | 8/10 |
| Bico ortodôntico                              |   |   |   |    |   |   |       |   |    | *     | 0/10 |
| Sucção digital                                |   |   |   |    |   |   |       | + |    |       | 1/10 |
| Onicofagia                                    |   |   |   |    |   |   |       | + |    |       | 1/10 |
| Bruxismo                                      |   | + | + | +  |   |   |       |   |    |       | 3/10 |
| outros  |   |   |   |    |   |   |       |   |    |       | 0/10 |
| <b>História Audiológica</b>                   |   |   |   |    |   |   |       |   |    |       |      |
| Exames audiológicos anteriores                |   |   |   | +  |   | + |       |   | +  |       | 3/10 |
| Resultados                                    |   |   |   | NL |   | * |       |   | NL |       |      |
| <b>Reabilitação</b>                           |   |   |   |    |   |   |       |   |    |       |      |
| Acompanhamento fonoaudiológico                |   | + |   | +  |   | + | (ANT) |   |    |       | 3/10 |
| Acompanhamento psicológico e (ou) neurológico | + | + | + | +  |   | + | (ANT) | + | +  | (ANT) | 7/10 |
| Outro tipo de reabilitação                    |   | + |   |    |   | * |       |   |    |       | 1/10 |

+ positivo \* não soube relatar; NL normal; ANT acompanhamento anterior; CR crânio; DS desvio de septo nasal; RGE refluxo gastroesofágico; OA orelha de abano.

## *5- DISCUSSÃO*



Embora a prevalência estimada de SSC seja 1:25-50.000, a variabilidade da apresentação clínica pode tornar difícil seu diagnóstico. Assim, muitos casos familiares podem, inclusive, passar despercebidos. Isso poderia ser uma justificativa para a escassez de relatos sobre seus aspectos fonoaudiológicos.

De fato, a avaliação sistemática de aspectos fonoaudiológicos em craniossinostoses sindrômicas ainda é pouco relatada na literatura específica. Os estudos de amostras maiores limitam-se a S. Apert cujo diagnóstico clínico é bem mais simples (MISQUIATTI, 1996; DA COSTA et al., 2005).

Assim, o presente estudo é a primeira descrição de aspectos fonoaudiológicos da SSC, realizada em amostra bem caracterizada em seus aspectos clínicos, citogenéticos, moleculares, neuropsicológicos e fonoaudiológicos, utilizando um instrumento padronizado de coleta de dados.

Com relação ao sexo, no grupo estudado, houve seis indivíduos do sexo masculino e quatro do sexo feminino, o que confere com a literatura que relata que homens são em geral mais afetados do que as mulheres (GORLIN et al., 1990; COHEN et al., 1997).

De todo modo, deve-se observar que a casuística é pequena, frente à prevalência estimada desta condição clínica. Em vista da grande heterogeneidade etária não foi possível traçar um padrão específico de alterações encontradas na SSC. Entretanto, observa-se que existem achados relevantes em diferentes áreas avaliadas.

A avaliação genético-dismorfológica revelou sinais clínicos sutis em alguns casos da amostra estudada. Porém, considerando as características mais frequentes, todos os indivíduos afetados apresentam quadro clínico compatível com os descritos pela literatura para a SSC (COHEN, 1986). Quanto ao estudo molecular destes indivíduos, em mais de 50% não foi possível estabelecer a etiologia. Para tanto, seriam necessárias outras técnicas, como estudo citogenético com FISH, para busca de outras aberrações cromossômicas, e Southern blotting em busca de deleções. Segundo GRIPP et al (2001), cerca de 28% dos casos de SSC seriam causados por deleções e inserções, mutações também muito comuns

nesse gene. Uma outra possibilidade para o resultado encontrado neste estudo seria a limitação das técnicas de biologia molecular, que mesmo tão avançadas, ultimamente, podem não esclarecer a etiologia dos casos. Ressalta-se, ainda, que outros estudos obtiveram, no máximo, 46% de diagnóstico molecular (PAZNEKAS et al., 1998).

Sobre a avaliação psicológica, 4/10 apresentam certo comprometimento intelectual e 2/10 apresentam déficit neuropsicológico, que podem estar relacionados com alterações de sistema nervoso central, comum nas anomalias craniofaciais (DA COSTA et al., 2005) e, também, por condições sociais, envolvendo o relacionamento destes com sua família e com os demais indivíduos da sociedade (KAPP-SIMON et al., 1997), visto que, em geral, essas condições podem interferir no desenvolvimento psicológico do indivíduo afetado.

A atuação fonoaudiológica integrada à genética tem comprovado o quanto essas ciências se complementam no processo diagnóstico e de intervenção nas condições genéticas e nos distúrbios de comunicação. Essa união tem contribuído para o estudo não só do espectro fonoaudiológico de entidades clínicas específicas, mas também para o estudo das bases etiológicas dos distúrbios da comunicação (GIACHETI, 2004). Neste contexto, este estudo é inédito, visto que a investigação fonoaudiológica foi precedida de extenso estudo genético, clínico e molecular, além de aspectos neuropsicológicos.

Sendo assim, o que foi possível verificar pelos dados das anamneses, é que a maior parte dos indivíduos 8/10 não foram ainda submetidos à correção da craniossinostose, sendo que 3/10 deverão passar por este procedimento, porém não há data prevista para tal. Este aspecto não condiz com dados da literatura que preconiza que esta intervenção seja realizada precocemente (nos primeiros meses de vida) a fim de prevenir complicações associadas à deformidade do crânio (PANCHAL et al., 2003) e também por razões estéticas e fisiológicas (KADRI et al., 2004). Além disso, a cirurgia precoce também poderia melhorar o desempenho cognitivo das crianças, desde que as mesmas recebessem estimulação terapêutica apropriada, fato que não tem acontecido na maioria dos casos. De acordo com a anamnese, somente 2/10 fazem acompanhamento terapêutico atualmente e, mesmo assim, de forma esporádica.

O atendimento destes pacientes por equipe especializada não tem ocorrido porque muitas vezes não existe profissional especializado na cidade de origem. De acordo com MONLLÉO (2004), em outro estudo vinculado ao Projeto Crânio-Face Brasil, a distribuição geográfica do atendimento a portadores de anomalias craniofaciais revela que a maior concentração de serviços encontra-se na região sudeste do Brasil, no Estado de São Paulo. Desse modo, o atendimento nas demais regiões do país é provavelmente insuficiente para a demanda. Por isso, segundo a autora, os pacientes acabam procurando atendimento em locais distantes de sua residência, indicando que as necessidades dos pacientes não estão sendo atendidas de forma plena.

O estudo também desenvolvido no Projeto Crânio-Face Brasil conclui que existe uma dificuldade de acesso e da manutenção do tratamento fonoaudiológico pelos indivíduos fissurados e suas famílias devido a problemas socioeconômicos e geográficos. Desse modo, o processo de intervenção precoce e acompanhamento das dificuldades apresentadas nesses indivíduos têm sido dificultado (AMSTALDEN-MENDES, 2005).

O processo de crescimento e desenvolvimento craniofacial é influenciado por diversos fatores: tanto sistêmicos (genéticos e metabólicos) quanto locais (respiração nasal, hábitos orais e dentição) (DI FRANCESCO, 2001). Em 6/10 foram referidas na anamnese alterações no padrão respiratório, como respiração bucal e ronco, alterações estas que podem afetar as funções do sistema estomatognático (mastigação, deglutição e fala), além disso, podem trazer prejuízos posturais, alterações digestivas, oculares, de sono e também baixo rendimento. Essas alterações respiratórias relatadas podem ser decorrentes de obstrução de vias aéreas, o que é muito comum nos casos de anomalia craniofacial (ZEISEL e ROBERTS, 2003). A respiração alterada influencia conseqüentemente de forma negativa o processo alimentar, que também é fundamental no crescimento/desenvolvimento crânio-facial, tanto em nível ósseo, como muscular e funcional.

Verificou-se também que hábitos bucais deletérios ou viciosos como o uso de chupetas por períodos prolongados, mamadeira 8/10, sucção digital, onicofagia, bruxismo 3/10 estiveram presentes. É sabido que tais hábitos devem ser evitados e eliminados, na medida do possível, pois são causas de alterações no mecanismo do desenvolvimento harmônico do aparelho mastigatório, de acordo com o tipo, freqüência, intensidade e

duração destes (SOUZA et al., 2005). De acordo com MEDEIROS (1992), desde a lactância até a fase adulta, a boca é uma zona de prazer e uma fonte para aliviar a ansiedade. A estimulação dessa região pelo dedo, língua, chupeta ou mamadeira pode transformar-se em hábito oral vicioso.

Quanto aos aspectos relacionados à fala, as alterações presentes nestes indivíduos podem ser multicausais e também decorrentes das manifestações auditivas, cognitivas e anatômicas (MISQUIATTI, 1996) como as alterações maxilo-mandibulares e anomalias palatais. Sabe-se também que o mecanismo velofaríngeo é responsável por permitir a distribuição do fluxo aéreo para a cavidade oral na produção dos sons orais e para a cavidade nasal na produção de sons nasais; impedir o refluxo nasal e manter pressão intra-oral na cavidade bucal (TABITH, 1988; PEGORARO-KROOK et al., 2004). A disfunção velofaríngea também é responsável pela hipernasalidade dos sons da fala, aspecto que dois indivíduos apresentam.

SHIPSTER et al (2002) também avaliou um grupo de 10 crianças com a síndrome de Apert e relatou que oito delas apresentaram dificuldades de fala e expressão e, além disso, as habilidades oro-motoras também estavam prejudicadas e que estas dificuldades não estavam relacionadas ao déficit cognitivo. A produção da fala está relacionada às funções do sistema estomatognático, portanto está sujeita a desvios quando na presença, ou não, de alterações orgânicas e (ou) funcionais dos elementos que compõem esse sistema.

O aparelho mastigatório que é parte integrante da face tem que ser eficiente no exercício de seu trabalho ou funções e, colaborar para o estabelecimento da harmonia e estética facial (SOUZA et al., 2005), o que não ocorreu na maior parte dos indivíduos avaliados, pois, 6/10 apresentaram alteração nesta função (mastigação unilateral, ruidosa, lenta, lábios abertos, durante a função, e participação maior da musculatura peri-oral).

Em relação à análise vocal, pode-se dizer que apenas 3/10 apresentaram alterações vocais como rouquidão e soprosidade, que seriam compatíveis com alterações laríngeas, ou seja, de fonte glótica, sugerindo nestes casos até mesmo uma dificuldade neurológica em sustentar uma emissão prolongada, porém os demais também apresentaram



alterações importantes na fala espontânea que não foram observadas nas emissões prolongadas. Tal aspecto poderia sugerir um ponto importante a respeito da dinâmica da fonação que parece estar comprometida em boa parte destes casos. A articulação imprecisa esteve presente em quatro casos, fato que pode estar relacionado a alterações neurológicas comuns nestes pacientes. Aparentemente os aspectos vocais descritos no grupo investigado apresentam traços interessantes que merecem uma análise mais aprofundada, seguida de exame de laringe para comprovar possíveis alterações anatômicas.

É reconhecido que indivíduos com malformações craniofaciais apresentam maior incidência de infecções de orelha média em decorrência das alterações morfológicas da região craniobasal e relações dismórficas com a tuba auditiva (DI FRANCESCO, 2001). Por isso, é fundamental que o indivíduo que apresenta SSC seja acompanhado sistematicamente por meio de avaliações audiológicas, com a finalidade de impedir possíveis atrasos e (ou) alterações na aquisição e desenvolvimento da linguagem oral. Entretanto, isso não aconteceu com a maioria da amostra estudada, que não havia sido submetida a avaliações audiológicas anteriores a esta. Destes, três apresentam perda auditiva bilateral, sendo dois do tipo neurosensorial e um do tipo condutiva. Quanto à pesquisa da imitância acústica e reflexos estapedianos, verificou-se que os reflexos estão compatíveis com as curvas timpanométricas, nos casos onde apresentam curva do tipo B sugestivo de presença de líquido na orelha média e em alguns casos os reflexos estão ausentes. Porém, a curva e limiars auditivos estão dentro do esperado para a normalidade, indicando que esta ausência poderia fazer parte então de um desvio aceitável. Nestes casos sugere-se também a realização da avaliação do processamento auditivo central em outro momento, para verificar possíveis alterações.

Estudo realizado por ORVIDAS et al (1999) com 19 pacientes com síndrome de Crouzon mostrou que 10 apresentaram perdas auditivas condutivas, mistas e também neurosensorial, concluindo que a etiologia das perdas eram variáveis, mas, estavam também relacionadas com fixação da cadeia ossicular, otites serosas e déficits sensoriais desconhecidos. Com relação ao PAETE podemos dizer que os resultados também são compatíveis com o esperado de acordo com os limiars, com exceção do indivíduo 4 que foi o único a realizar o exame em serviço diferenciado, o que pode ter contribuído para os

resultados observados pois, mesmo sendo um teste tido como objetivo, está sujeito à interpretação do examinador.

Por fim, este estudo demonstrou aspectos relevantes na caracterização e assistência aos indivíduos com SSC. De fato, deve-se observar que mesmo nos sinais clínicos mais brandos, é necessário acompanhamento de equipe multiprofissional em vista dos achados aqui detectados.

## *6- CONCLUSÃO*



A craniossinostose associada a múltiplas anomalias, como é o caso da SSC, é prejudicial para comunicação efetiva do indivíduo afetado atingindo estruturas orofaciais responsáveis pela fala, podendo comprometer o sistema auditivo, interferir no desenvolvimento fisiológico e psicológico, além de dificultar a adaptação social do indivíduo.

As alterações auditivas detectadas nesta amostra são heterogêneas. Entretanto, pode-se observar que os indivíduos que apresentaram perda auditiva desconheciam este problema e não haviam sido avaliados até a realização deste estudo.

A motricidade orofacial é um aspecto bastante alterado nesta amostra e merece uma intervenção fonoaudiológica para reabilitar ou minimizar as alterações apresentadas.

A voz, apesar de estar alterada em uma pequena parte da amostra, indica que nesta síndrome pode estar prejudicada.

A linguagem oral é fator preocupante na SSC e deve ser estimulada e acompanhada em todos os indivíduos afetados.

Os achados do presente estudo confirmam que indivíduos com craniossinostose associada a anomalias múltiplas devem ser acompanhados por fonoaudiólogo periodicamente, com o objetivo de detectar os possíveis desvios o mais precocemente possível e intervir quando necessário. Entretanto, observou-se nesta amostra que isto não ocorreu com regularidade.

Sugere-se que a avaliação fonoaudiológica seja realizada periodicamente em todo indivíduo com craniossinostose. Além disso, estudos fonoaudiológicos específicos da parte da linguagem e audiolgia em uma amostra maior e mais homogênea poderiam contribuir na determinação das manifestações fonoaudiológicas mais frequentes na SSC.



## ***7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***





ALDERMAN, B. W.; ZAMUDIO, S. BARÓN, A. E. et al. Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude. **Int. J. Epidemiol**, 24: p. 420-426, 1995.

ALONSO, L. G. **Estudo Genético-Clínico das Cranioestenoses Isoladas e Associadas**. São Paulo, 1997. (Dissertação – Mestrado-Universidade Federal de São Paulo).

AMSTALDEN-MENDES, L. G. Fenda de lábio e (ou) palato e fonoaudiologia: aspectos de saúde sob a visão da família. Campinas, 2005. (Dissertação- Mestrado- Universidade Estadual de Campinas).

ANDRADE, C. R. F; BEFI-LOPES, D. M; FERNANDES, F. D. M.; WERTZNER, H. F.. **ABFW -Teste de Linguagem Infantil**: Nas áreas de Fonologia, Vocabulário, Fluência e Pragmática. Carapicuíba: Pró-Fono, 2000. p. 90.

ASSÊNCIO-FERREIRA, V. J; ABRAHAM, R; VEIGA, J. C. E; SANTOS, K. C. Cranioestenose da sutura metópica: efeito teratogênico do valproato de sódio. **Arq Neuro Psiquiatr**, 59 (2B): 417-420, 2001.

BELLUS, G.A; GAUDEZ, K.; ZACKAI, E.H.; CLARKE, L.A.; SZABO, J.; FRANCOMANO, C.A.; et al. Identical mutations in three different fibroblast growth factor receptor genes in autosomal craniosynostosis syndrome. **Nat Gen**, (14): 174-176, 1996.

BERGSTROM, L.; NEBLETT, M.; HEMENWAY, W. Otologic manifestations of acrocephalosyndactyly. **Arch Otolaryngol**, 96: 117-123, 1972.

BOURGEOIS, P.; STOETZEL, C.; BOLCATO-BELLEMIN, A. L.; MATTEI, M. G.; PERRIN-SCHIMITT, F. The human H-twist gene is located at 7p21 and encodes a b-HLH protein that is 96% similar to its murine M- Twist counterpart. **Mammalian Genome** 7: p. 915-917, 1996.

BRADLEY, C. M.; ALDERMAN, B. W. WILLIAMS, M. A. et al. Parental occupations as risk factors for craniosynostosis in offspring. **Epidemiology**, 6: 306-310, 1995.

BRUETON, L. A.; VAN HERWERDEN, L.; CHOTAI, K. A.; WINTER, R. M. The mapping of a gene for craniosynostosis: evidence for linkage of the Saethre-Chotzen síndrome to distal chromosome 7p. **J Med Genet**, 29: 681-685, 1992.

CHOTZEN, F. Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus). **Mtschr Kinderheilk**, 55: 97-122,1932.

CHUN, K.; TEBBI, A. S. AZIMI, C. STEELE, L. RAY, P. N. Screening of patients with craniosynostosis: molecular strategy. **Am J Med Genet**, 120A (4): 470-473, 2003.

CIASCA, S. M. **Distúrbios e dificuldades de aprendizagem em crianças**. Campinas, 1994. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).

COHEN, M. M. JR. **Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management**. New York: Raven Press, 1986.

COHEN, M. M. JR. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. **Am J Med Gene**, 45: 300-307,1993.

COHEN, M. M. JR; KREIBORG, S. Visceral anomalies in the Apert Syndrome. **Am J Med Genet**, 45: 758-760, 1993.

COHEN, M.M. JR; GORLIN, R.J.; FRASER, F.C. Craniofacial Disorders. IN: RIMOIN, D.L.; CONNOR, J.M.; PYERITZ, R.E. **Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics** 3<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1997. p.1121-1148. vol 1.Tomo III.

COHEN, M. M. JR.; MACLEAN, R. E. **Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation and Manegement**. New York: Oxford University Press, 2000.

CREMERS, C. W. R. J. Hearing loss in Pfeiffer's syndrome. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, 3: 343-353, 1981.

DA COSTA, A. C.; SAVARIRAYAN, R. WRENNALL, J. A.; WALTERS, I.; GARDINER, N.; TUCKER, A. et al. Neuropsychological diversity in Apert syndrome: a comparision of cognitive profiles. **Ann Plast Surg**, 54 (4): 450-455, 2005.

DAVIS, H.; SILVERMANN, R. S. **Hearing and Deafness**. New York: Holt, Rinehart& Winston, 1970.

DI FRANCESCO, R. C. Correlação entre a morfologia craniofacial e doença da orelha média em adultos. São Paulo, 2001. (Tese- Doutorado- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

EL GHOZZI, V.; LE MERRER, M.; PERRIN-SCHMITT, F. et al. Mutations in Twist gene in the Saethre-Chotzen syndrome. **Nature Genet**, 15: 42-46, 1997.

EL GHOZZI, V.; LAJEUNE, E.; LE MERRER, M.; CORMIER-DAIRE, V.; RENIER, D.; MUNNICH, A. et al. Mutations within or upstream of the basic helix-loop-helix domain of the Twist gene are specific to Saethre-Chotzen síndrome. **Eur J Hum Genet**, 7 (1): 27-33, 1999.

ENSIK, R. J.; MARRES, H. A.; BRUNNER, H. G.; CREMERS, C.W. Hearing loss in the Saethre-Chotzen syndrome. **J Laryngol Otol**, 110(10): 952-957,1996.

FIGUEIREDO, M. S.; CASTRO JR, N. P. Audiometria eletrofisiológica. In: FILHO, O. L. **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Tecmedd, 2005, p. 191-206.

FREITAS, E. C. L. B. **Estudo de craniossinostoses por meio de investigação das regiões genômicas específicas**. Campinas, 2005. (Dissertação – Mestrado – Universidade Estadual de Campinas).

FREITAS, E. C. L. B.; NASCIMENTO, S. R. D.; MELLO, M. P.; GIL-da-SILVA-LOPES, V. L. Saethre-Chotzen syndrome caused by Q289P mutation in FGFR2 gene and some considerations about familial heterogeneity (no prelo).

GIACHETI, C. M. Fonoaudiologia e Genética: Estudos Contemporâneos. In: FERREIRA, L. P.; BEFI-LOPES, D. ; LIMONGI, S. C. O. **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Roca, 2004, p.1041-1053.

GIL DA SILVA LOPES, V. L. **Atenção Genético-Clínica a portadores de anomalias craniofaciais**. Campinas, 2004. (Tese-Livre Docência-Universidade Estadual de Campinas).

GOLDEN, C. I. The Nebraska neuropsychological children's battery. In: REYNOLDS, C. R.; FLETCHER-JANSEN, E. **Handbook of clinical child neuropsychology**. New York: Plenum Press, 1989. p. 193-204.

GOLLOP, T. R. Genética Craniofacial. In: Altmann, E. B. C. **Fissuras Labiopalatinas**. 4ªed. Carapicuíba: Pró Fono; 1997. p. 39-47.

GONZALES, C. H.; KIM, C. A.; BRESOLINE, A. M. B. PLESE, J. P. P. Caso em foco. **Pediatrics**, 8 (2): 110-113, 1986.

GORLIN, R.J.; COHEN, M.M. JR; LEVIN, L.S. Syndromes With Craniosynostosis: General Aspects and Well-Known Syndromes. In: GORLIN, R.J et al. **Syndromes of the Head and Neck**. 3<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1990: 519-539.

GORLIN, R. J.; TORIELLO, H. V.; COHEN, M. M. JR. Genetic hearing loss associated with musculoskeletal disorders. **Hereditary hearing loss and its syndromes**. New York: Oxford University Press, 1995.

GRIPP, K. W.; KASPARCOVA, V. MCDONALD-MCGINN, D. M.; BHATT, S.; BARLETT, S. P.; STORM, A. L. et al. A diagnostic approach to identifying submicroscopic 7p21 deletions in Saethre-Chotzen syndrome: fluorescent in situ hybridization and dosage-sensitive Southern blot analysis. **Genet Med**, 3: 102-108, 2001.

HOWARD, T. D.; PAZNEKAS, W.; GREEN, E. D. Mutations in TWIST gene in the Saethre Chotzen syndrome. **Nat Genet**, 15: 36-41, 1997.

KADRI, H.; MAWLA, A. A. Incidences of craniosynostosis in Syria. **The J Craniofac Surg**, 15: 703-704, 2004.

KAN, S.; ELANKO, N.; JOHNSON, D.; CORNEJO-ROLDAN, L.; COOK, J.; REICH, E. et al. Genomic Screening of Fibroblast Growth-factor Receptor 2 Reveals a Wide Spectrum of Mutation in Patients with Syndromic Craniosynostosis. **Am J Hum Genet**, 70: 472-486, 2002.

KAPP-SIMON, K. A.; MCGUIRE, D. E. Observed social interaction patterns in adolescents with and without craniofacial conditions. **Cleft Palate Craniof J**, 34: 380-384, 1997.

KOPYSC, Z. STANSKA, M. RYZKO, J. KULCZYK, B. The Saethre- Chotzen syndrome with partial bifid of the distal phalanges of the great toes. Observations of three cases in one family. **Hum Genet**, 56 (2): 195-204, 1980.

LEWANDA, A. F.; COHEN, M. M. JR; JACKSON, C. E. et al. Genetic heterogeneity among craniosynostosis syndromes: mapping the Saethre-Chotzen locus between D7S513 and exclusion of Jackson Weiss and Crouzon syndrome loci from 7p. **Genomics**, 19: 228-232, 1994.

MEDEIROS, C. F. M. A importância da conscientização em relação às ações preventivas. **Pró-Fono**, 4 (2): 36-42, 1992 .

MISQUIATTI, A. R. N. Avaliação de linguagem em indivíduos com síndrome de Apert, Crouzon e Pfeiffer. São Paulo, 1996 (Dissertação-Mestrado-Pontifícia Universidade Católica de São Paulo).

MONLLÉO, I. L. Anomalias craniofaciais, genética e saúde pública: contribuições para o reconhecimento da atual situação da assistência no Sistema Único de Saúde. Campinas, 2004. (Dissertação-Mestrado-Universidade Estadual de Campinas).

MOORE, M.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia Básica**. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 330-344.

MUENKE, M.; SCHELL, U. Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders. **TIG**, 11(8): 308-313, 1995.

NORTHERN, J. L.; DOWNS, M. P. **Hearing in children**. 3ª ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1991.

OMIM (TM) Online Mendelian Inheritance in man . Baltimore: Johns Hopkins University-MDMIM Number #101200. 2005. Disponível na Word Wide Web: < URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> > Acesso em: 15/03/04

OMIM (TM) Online Mendelian Inheritance in man . Baltimore: Johns Hopkins University-MDMIM Number #101400. 2005. Disponível na Word Wide Web: < URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> > Acesso em: 15/03/04

OMIM (TM) Online Mendelian Inheritance in man . Baltimore: Johns Hopkins University-MDMIM Number #101600. 2005. Disponível na Word Wide Web: < URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> > Acesso em: 15/03/04

OMIM (TM) Online Mendelian Inheritance in man . Baltimore: Johns Hopkins University-MDMIM Number #136350. 2005. Disponível na Word Wide Web: < URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> > Acesso em: 15/03/04

OMIM (TM) Online Mendelian Inheritance in man . Baltimore: Johns Hopkins University-MDMIM Number #176943. 2005. Disponível na Word Wide Web: < URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> > Acesso em: 15/03/04

ORVIDAS, L. J.; FABRY, L.B.; DIACOVA, S.; MCDONALD, T.J. Hearing and Otopathology in Crouzon Syndrome. **Laryngoscope**, 109 (9): 1372-1375, 1999.

PANCHAL, J. UTTCHIN, V. Management of craniosynostosis. **Plast Reconstr Surg**, 111 (6): 2032-2048, 2003.

PASSOS-BUENO, M. R. WILCOX, W. R. JABS, E. W. SERTIE, A.L. ALONSO, L. G.; KITO, H. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations. **Hum Mutat**, 14: 115-125, 1999.

PAZNEKAS, W. A.; CUNNINGHAM, M. L.; HOWARD, T. D.; KORF, B. R.; LIPSON, M. H.; GRIX, A.W. et al. Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TWIST and FGFR mutations. **Am J Hum Gen**, 62(6): 1370-1380, 1998.

PEGORARO-KROOK, M. I.; DUTKA-SOUZA, J. C. R.; MAGALHÃES, L. D.T.; FENIMAN, M. R. Intervenção fonoaudiológica na fissura palatina. In: FERREIRA, L. P.; BEFI-LOPES, D.; LIMONGI, S. C. O. **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Roca, p.439-455, 2004.

PHILLIPS, S. G. MIYAMOTO, R. T. Congenital conductive hearing loss in Apert Syndrome. **Otolaryngol Head Neck Surg**, 95: 429-433, 1986.

REARDON, W.; WINTER, R. M. Saethre-Chotzen Syndrome. **J Med Genet**, 31: 393-396, 1994.

REARDON, W. WILKIES, D. et al. Craniosynostosis associated with FGFR3 pro250arg mutation results in a range of clinical presentations including unsutural sporadic craniosynostosis. **J Med Genet**, 34 (8): 632-636, 1997.

RICE, D. P. ABERG, T. et al Integration of FGF and TWIST in calvarian bone and suture development. **Development**, 127: 1845-1855, 2000.

ROBIN, N. H. Molecular genetic advances in understanding craniosynostosis. **Plastic and Reconstr Surg**, 103 (3): 1060-1070, 1999.

ROSE, C. S. P. PATEL, P. REARDON, W. et al. The TWIST gene, although not disrupted in Saethre-Chotzen patients with apparently balanced translocations of 7p21, is muted in familial and sporadic cases. **Hum Mol Genet**, 6: 1369-1373, 1997.

ROTTA, N. T. Aspectos neurológicos dos problemas de aprendizagem. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. **Neurologia Infantil**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1989. p. 1163-1178.

ROTTA, N. T.; GUARDIOLA, A. Distúrbios da aprendizagem. In: DIAMENT, A.; CYPEL, S. **Neurologia Infantil**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 1062-1074.

SAETHRE, H. Ein Beitrag zum Turmschädelproblem (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie). **Dtsch Z Nervenheik**, 119: 533-555, 1931.

SHIPSTER, C.; HEARST, D.; DOCKREL, J.E.; KILBY, E.; HAYWARD, R. Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. **Int J Lang Commun Disord**, 37: 325-43, 2002.

SOUZA, B. R. S; AFFONSO, P.C.T.A.; Araújo, I. C. Estudo da ocorrência de hábitos deletérios em crianças através da fonoaudiologia e da odontologia. Disponível em: <http://www.odonto.com.br/coluna.asp?cod=115>. Acesso em: 20/05/05

SPRANGER, J.; BENIRSCHKE, K.; HALL, J. G.; LENZ, W.; LOWRY, R. B. OPTIZ, J. M.; PINSKY, L.; SCHWARZACHER, H. G. SMITH, D. W. Errors of morphogenesis; concept and terms. **J. Pediatr**, 100: 160-165, 1982.

TABITH, J. **A foniatria: disfonias, fissuras labiopalatais, paralisia cerebral**. São Paulo: Cortez, p. 17-117, 1980.

Van HERWERDEN, L. ROSE, C. S. P.; REARDON, W. et al. Localization of the gene for Saethre-Chotzen syndrome by FISH using four cases with apparently balanced translocations at 7p21. **Hum Mol Genet**, 3: 1413-1418, 1994.

VIRCHOW, H. R. Veber den cretinismus namentlich in Franken und uber pathologische schadelforamen. **Ver Phys Med Ges Wurzburg**, 2: 230-271, 1852.

WECHSLER, D. **Manual for the Wechsler scale for children**. New York: Psychological Corporation, 1974.

WECHSLER, D. **Wais: test de inteligência para adultos**. Buenos Aires: Paidós, 1988.

WILKIE, A. O. M. YANG, S. P. SUMMER, D. POOLE, M. D. REARDON, W. WINTER, R. M. Saethre-Chotzen syndrome associated with balanced trnslocations involving 7p21: three further families. **J Med Genet**, 32: 174-180, 1995.

ZEISEL, S.A.; ROBERTS, J. E. Otitis Media in Young children With Disabilities. **Infants & Young Children**, 16: 106-119, 2003.



***8- ANEXOS***



## **ANEXO 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do projeto: **ESTUDOS DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA EM INDIVÍDUOS COM DEFEITOS DE LINHA MÉDICA COM HIPERTELORISMO E OUTRAS ANOMALIAS CRÂNIO-FACIAIS RARAS E FORMAÇÃO DE BANCO DE DNA**

### **QUAL O OBJETIVO DESSE ESTUDO?**

Existem alterações descritas de defeitos de formação e função do cérebro em pessoas que têm alterações do crânio e face. Assim, esse estudo que verificar como o cérebro é ( pela exame de ressonância nuclear magnética - RNM), como é a circulação do sangue nele (pela Tomografia de Emissão de Fóton Único - SPECT) e como estão seus impulsos elétricos (com a realização do eletroencefalograma – EEG).

Dessa maneira, conheceremos melhor essas condições clínicas, as quais poderão ser compartilhadas com outros profissionais da saúde.

### **COMO ESSE ESTUDO SERÁ FEITO?**

Com exceção do SPECT, o restante da investigação já é realizada de rotina, para as alterações do crânio e face.

Também será coletado sangue para guardar o DNA para estudos futuros dessas alterações. De todo modo, antes de qualquer estudo, será solicitada a aprovação do Comitê de Ética e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, antes de iniciarem. De qualquer maneira, qualquer coisa que seja feita você será informado. Para isso, é importante manter o endereço e telefone de contato atualizado.

Caso os responsáveis desistam do acompanhamento neste serviço ou não sejam encontrados para fornecer autorização específica, fica desde já permitida a utilização deste material, desde que o estudo seja aprovado pelos órgãos competentes (Comitê de Ética e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa). Em qualquer situação, os resultados ficarão à disposição, com os médicos responsáveis por este estudo.

### **EXISTE RISCO OU DESCONFORTO?**

Para realização da RNM, as crianças menores de 5 anos e aquelas de difícil controle necessitarão receber um calmante. Normalmente, isso já é realizado. Durante todo o exame, sempre haverá um dos médicos responsáveis por este estudo.

A anestesia pode, em alguns casos, fazer o coração bater mais rápido, dificuldade para respirar, aumento de saliva na boca e agitação. Todos esses são sintomas temporários.

Para a realização do SPECT, nos casos em que for necessário, poderá ser utilizado anestesia. Para isso, será necessária uma consulta com o anestesista, que é chamado de visita pré-anestésica, que também é rotina nesses casos.

A coleta de sangue será realizada por profissional habilitado e com material adequado, mas existe possibilidade de formação de manchas roxas.

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: **ESTUDOS DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA EM INDIVÍDUOS COM DEFEITOS DE LINHA MÉDICA COM HIPERTELORISMO E OUTRAS ANOMALIAS CRÂNIO-FACIAIS RARAS E FORMAÇÃO DE BANCO DE DNA**

### **QUAIS A VANTAGENS EM PARTICIPAR DESSE ESTUDO?**

Com esse estudo, poderemos saber mais sobre o cérebro e detectar alterações e se for necessário, tomar medidas de prevenção.

De modo geral, não existe nenhuma vantagem direta com a participação nesse estudo e é pouco provável que o diagnóstico ou tratamento sejam modificados.

Essa investigação, junto com aos exames moleculares que possam vir a ser realizados com o DNA extraído do sangue, poderá contribuir, no futuro, para uma melhor orientação genética da minha família ou de outras. É importante lembrar que estudos moleculares só serão feitos após os estudos neurológicos e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

### **QUEM TERÁ ACESSO AOS RESULTADOS?**

Os exames de que já fazem parte da investigação de alterações de crânio e face farão parte do prontuário médico do indivíduo participante e serão submetidos aos regulamentos do HC - UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Aos indivíduos que são acompanhados em outros hospitais, será fornecido relatório médico com os exames realizados.

Os resultados dos exames estarão disponíveis em no prontuário do indivíduo participante e serão fornecidos ao paciente ou seu(s) responsável(is), em consulta previamente agendada no Ambulatório de Anomalias Craniofaciais que funciona toda Sexta-feira das 13:00 às 17:00 no 2º andar do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), tel. (0XX19) 3788 8908.

Se os resultados, fotografias ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação em revistas científicas, nenhuma identificação será utilizada.

Sempre que os resultados obtidos tenham relevância médica ou sejam importantes para o aconselhamento genético meu ou de minha família, eles serão comunicados à família. Para tanto, caso não haja retorno médico programado, será enviada correspondência referente à data de consulta para receber informações quanto aos resultados desses exames.

Esses resultados não poderão ser informados por telefone, correspondência ou para outras pessoas, ainda que autorizados pelos responsáveis. Por essa razão, é importante manter o endereço de correspondência atualizado.

### **COM QUEM POSSO ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS?**

Qualquer profissional envolvido no projeto poderá prestar esclarecimentos mas, de preferência, as dúvidas poderão ser esclarecidas com a Dra. Vera Lucia Gil da Silva Lopes ou o Dr Silvyo David Araújo Giffoni, durante consulta ou a pelo tel (0XX19) 3788-8908.

A secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (0XX19) 3788-7232 Também poderá ser contatada, em caso de informações ou reclamações.

### **A PARTICIPAÇÃO É OBRIGATÓRIA?:**

De jeito nenhum! Só participarão os interessados. Mesmo assim, se, durante o estudo não houver mais interesse, a participação poderá ser interrompida.

De maneira nenhuma os cuidados médicos rotineiros neste hospital serão interrompidos ou modificados, atualmente ou no futuro.

É importante dizer, também, que, se os profissionais responsáveis considerarem apropriado, a participação do paciente poderá ser suspensa.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: **ESTUDOS DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA EM INDIVÍDUOS COM DEFEITOS DE LINHA MÉDICA COM HIPERTELORISMO E OUTRAS ANOMALIAS CRÂNIO-FACIAIS RARAS E FORMAÇÃO DE BANCO DE DNA**

Eu confirmo que o (a) Dr.(a): \_\_\_\_\_

me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais o indivíduo que participará do estudo, os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e/ou me foi explicado, assim como compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo

Família No. \_\_\_\_\_ Registro no Hospital de Origem: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_ R.G.: \_\_\_\_\_

Endereço e telefone para contato: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante ou responsável

\_\_\_\_\_  
data

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
data

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Eu expliquei a \_\_\_\_\_  
o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

\_\_\_\_\_  
pesquisador ou associado Nome do

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador ou associado



## ANEXO 2- Protocolo de Avaliação Fonoaudiológica Breve

### Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Nome dos Pais: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_

Informante: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_\_

Examinador : \_\_\_\_\_

**Saúde Geral:** (problemas associados, cardíacos, metabólicos etc)

### Histórico e Planejamento Cirúrgico:

Realizou alguma procedimento cirúrgico ?

Em que época ?

Há planejamento cirúrgico para o futuro?

### Aspectos Respiratórios

|  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> rinite alérgica       | <input type="checkbox"/> ronco noturno            |
| <input type="checkbox"/> asma                  | <input type="checkbox"/> sialorréia noturna       |
| <input type="checkbox"/> bronquite             | <input type="checkbox"/> respiração bucal noturna |
| <input type="checkbox"/> resfriados freqüentes | <input type="checkbox"/> respiração bucal diurna  |
| <input type="checkbox"/> amigdalites           |   |

### Alimentação

|   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> alimentação natural tempo: |  |
| <b>Atual</b>  |  |
| <input type="checkbox"/> consistente                | <input type="checkbox"/> mastigação normal     |
| <input type="checkbox"/> mole                       | <input type="checkbox"/> mastigação unilateral |
| <input type="checkbox"/> mastigação rápida          | <input type="checkbox"/> mastigação bilateral  |
| <input type="checkbox"/> com lábios fechados        | <input type="checkbox"/> mastigação ruidosa    |
| <input type="checkbox"/> com lábios abertos         | <input type="checkbox"/> dor ATM               |
| <input type="checkbox"/> mastigação lenta           | <input type="checkbox"/> líquido na refeição   |

### Hábitos Bucais

|  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> chupeta comum       | <input type="checkbox"/> sucção digital |
| <input type="checkbox"/> chupeta ortodôntica | <input type="checkbox"/> onicofagia     |
| <input type="checkbox"/> mamadeira comum     | <input type="checkbox"/> bruxismo       |
| <input type="checkbox"/> bico ortodôntico    | <input type="checkbox"/> outros         |

### História Audiológica

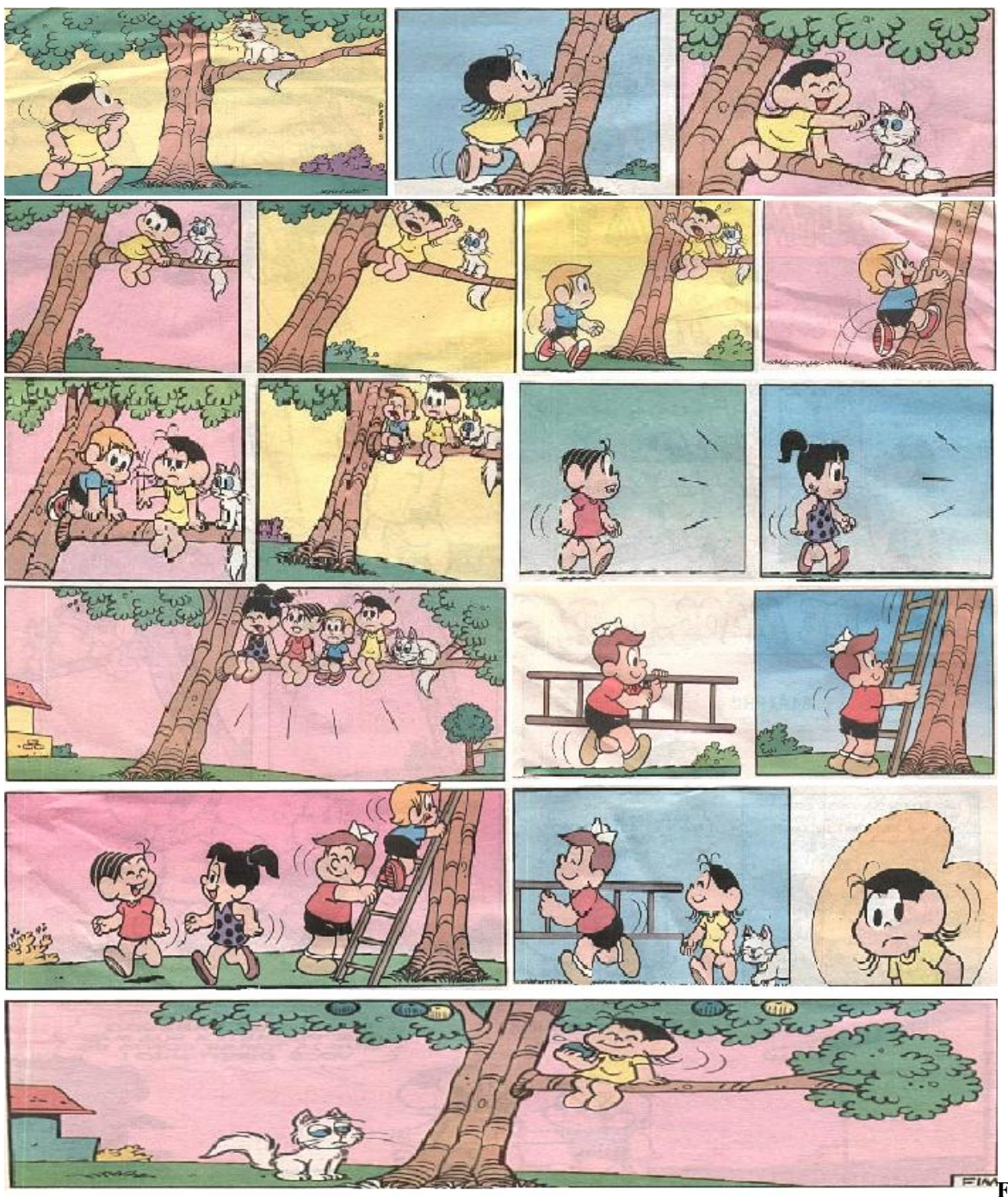
|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Exames Audiológicos já realizados |  |
| Resultado dos exames              |  |

### Reabilitação

|   |  |       |                      |
|---|--|-------|----------------------|
| Fez ou faz atendimento fonoaudiológico?               |  | Local | Tempo de atendimento |
| Fez ou Faz acompanhamento psicológico ou neurológico? |  | Local | Tempo de atendimento |
| Fez ou faz qualquer outro tipo de reabilitação?       |  | Local | Tempo de atendimento |



**Linguagem:** Para a avaliação deste item será utilizado xerox colorido e ampliado da seqüência dos quadrinhos Turma da Mônica (abaixo), com o objetivo de verificar em que nível está o desenvolvimento de linguagem do indivíduo e qual o uso que ele faz da mesma. Vale ressaltar que outros recursos (narrativa de histórias, desenho, e até mesmo outras figuras) poderão ser utilizados para a avaliação deste item de acordo com a necessidade.



**Fala:** será utilizada a repetição de algumas palavras (sem pistas visuais) para que a criança repita, e a partir disso serão feitas anotações das alterações ocorridas. As palavras do quadro abaixo foram retiradas do Teste de Linguagem Infantil ABFW Andrade et al (2000), por apresentarem todos os fonemas da língua e encontros consonantais.

| N° | PALAVRA  | REALIZAÇÃO | OBSERVAÇÃO |
|----|----------|------------|------------|
| 1  | Peteca   |            |            |
| 2  | Bandeja  |            |            |
| 3  | Tigela   |            |            |
| 4  | Doce     |            |            |
| 5  | Cortina  |            |            |
| 6  | Gato     |            |            |
| 7  | Foguete  |            |            |
| 8  | Vinho    |            |            |
| 9  | Selo     |            |            |
| 10 | Zero     |            |            |
| 11 | Chuva    |            |            |
| 12 | Jacaré   |            |            |
| 13 | Machado  |            |            |
| 14 | Nata     |            |            |
| 15 | Lama     |            |            |
| 16 | Ônibus   |            |            |
| 17 | Prego    |            |            |
| 18 | Café     |            |            |
| 19 | Alface   |            |            |
| 20 | Raposa   |            |            |
| 21 | Borracha |            |            |
| 22 | Abelha   |            |            |
| 23 | Carro    |            |            |
| 24 | Branco   |            |            |

|    |          |  |  |
|----|----------|--|--|
| 25 | Travessa |  |  |
| 26 | Droga    |  |  |
| 27 | Cravo    |  |  |
| 28 | Grosso   |  |  |
| 29 | Fraco    |  |  |
| 30 | Plástico |  |  |
| 31 | Bloco    |  |  |
| 32 | Clube    |  |  |
| 33 | Globo    |  |  |
| 34 | Flauta   |  |  |
| 35 | Pastel   |  |  |
| 36 | Porco    |  |  |
| 37 | Nariz    |  |  |
| 38 | Amor     |  |  |
| 39 | Roupa    |  |  |

### Fala

|   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> normal                 | <input type="checkbox"/> trocas articulatórias |
| <input type="checkbox"/> sigmatismo anterior    | <input type="checkbox"/> substituições         |
| <input type="checkbox"/> sigmatismo lateral     | <input type="checkbox"/> omissões              |
| <input type="checkbox"/> interposição de língua | <input type="checkbox"/> articulação imprecisa |
| <input type="checkbox"/> acúmulo de saliva      |  |

### Aspectos morfológicos e Postura

#### Lábios

|   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> fechados                   | <input type="checkbox"/> tensão excessiva no m. mentalis |
| <input type="checkbox"/> abertos                    | <input type="checkbox"/> eversão lábio superior          |
| <input type="checkbox"/> entreabertos               | <input type="checkbox"/> lábio superior encurtado        |
| <input type="checkbox"/> Possibilidade de vedamento | <input type="checkbox"/> lábio superior fino             |

### Bochechas

| Mobilidade                                     | Tonicidade                            |
|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> normal                | <input type="checkbox"/> normal       |
| <input type="checkbox"/> alterado              | <input type="checkbox"/> hipotônico   |
| <input type="checkbox"/> tremor                | <input type="checkbox"/> hipertônico  |
| <input type="checkbox"/> simétricas            | Tonicidade                            |
| <input type="checkbox"/> assimétricas direita  | <input type="checkbox"/> normal       |
| <input type="checkbox"/> assimétricas esquerda | <input type="checkbox"/> hipotônicas  |
| <input type="checkbox"/> marcas ou ferimentos  | <input type="checkbox"/> hipertônicas |
| <input type="checkbox"/> direita + avolumada   |                                       |
| <input type="checkbox"/> esquerda + avolumada  |                                       |
| <input type="checkbox"/> ambas avolumadas      |                                       |
| <input type="checkbox"/> direita caída         |                                       |
| <input type="checkbox"/> esquerda caída        |                                       |
| <input type="checkbox"/> ambas caídas          |                                       |
|  |                                       |

| Nariz                                    | Olhos                                       |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> base alargada   | <input type="checkbox"/> simétricos         |
| <input type="checkbox"/> narina estreita | <input type="checkbox"/> assimétricos       |
| <input type="checkbox"/> desvio de septo | <input type="checkbox"/> olheiras presentes |

### Língua

|  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> normal          | <input type="checkbox"/> rebaixada no soalho |
| <input type="checkbox"/> alargada        | <input type="checkbox"/> freio normal        |
| <input type="checkbox"/> entre os dentes | <input type="checkbox"/> freio curto         |

| Mobilidade                        | Tonicidade                           |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> normal   | <input type="checkbox"/> normal      |
| <input type="checkbox"/> alterado | <input type="checkbox"/> hipotônica  |
| <input type="checkbox"/> tremor   | <input type="checkbox"/> hipertônica |

### Dentição

|  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> decídua             | <input type="checkbox"/> número de dentes arcada superior |
| <input type="checkbox"/> mista               | <input type="checkbox"/> número de dentes arcada inferior |
| <input type="checkbox"/> permanente          | <input type="checkbox"/> aspecto normal                   |
| <input type="checkbox"/> presença de prótese | <input type="checkbox"/> aspecto alterado                 |
| <input type="checkbox"/> uso de aparelho     |   |

### Palato Duro

|                                   |                                   |  |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> profundo | <input type="checkbox"/> estreito | <input type="checkbox"/> profundo e estreito |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|

### Palato Mole

|  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> normal            | <input type="checkbox"/> hipertrofia direita  |
| <input type="checkbox"/> úvula bífida      | <input type="checkbox"/> hipertrofia esquerda |
| <input type="checkbox"/> amígdalas normais |   |

### Funções Estomatognáticas

Sucção (somente no caso de bebês)

|  |
|--|
|  |
|--|

### Respiração

|                                |                                |                                     |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> nasal | <input type="checkbox"/> bucal | <input type="checkbox"/> buco-nasal |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|

### Deglutição de Alimento

|  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> normal                      | <input type="checkbox"/> projeção de cabeça |
| <input type="checkbox"/> adaptada                    | <input type="checkbox"/> engasgos           |
| <input type="checkbox"/> projeção anterior de língua | <input type="checkbox"/> ruidosa            |
| <input type="checkbox"/> projeção lateral da língua  |   |

### Mastigação

|  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> normal              | <input type="checkbox"/> ruidosa                                     |
| <input type="checkbox"/> bilateral           | <input type="checkbox"/> lábios fechados                             |
| <input type="checkbox"/> unilateral direita  | <input type="checkbox"/> lábios abertos                              |
| <input type="checkbox"/> unilateral esquerda | <input type="checkbox"/> movimentos rotatórios de mandíbula          |
| <input type="checkbox"/> velocidade lenta    | <input type="checkbox"/> movimentos verticais da mandíbula           |
| <input type="checkbox"/> velocidade rápida   | <input type="checkbox"/> participação maior da musculatura peri-oral |
| <input type="checkbox"/> velocidade normal   |  |

### Avaliação Vocal

#### Emissão dos Sons da Fala (TMF)

/a/ \_\_\_\_\_ /i/ \_\_\_\_\_ /u/ \_\_\_\_\_ /s/ \_\_\_\_\_ /z/ \_\_\_\_\_

Relação s/z: \_\_\_\_\_

### Grau de alteração

| Discreto | Moderado | Grave |
|----------|----------|-------|
|          |          |       |

Rouquidão \_\_\_\_\_

Soprosidade \_\_\_\_\_

Instabilidade \_\_\_\_\_

Astenia \_\_\_\_\_

Tensão \_\_\_\_\_

### Ressonância

| Equilibrada | Hiponasal | Hipernasal |
|-------------|-----------|------------|
|             |           |            |

### Intensidade

| Adequada | Aumentada | Reduzida |
|----------|-----------|----------|
|          |           |          |

### Tipo Respiratório

| Superior ou clavicular | Inferior ou abdominal | Média ou torácica |
|------------------------|-----------------------|-------------------|
|                        |                       |                   |

**ANEXO 3- Achados de fala e audição na Síndrome de Saethre-Chotzen:  
estudo de 10 casos.**

[Speech and hearing findings on Saethre-Chotzen Syndrome: study of 10 cases]

**Autoras:** Ana Paula Arduino-Meirelles<sup>1</sup>, Vera Lúcia Gil-da-Silva-Lopes, MD, PhD<sup>2</sup>;  
Cristina Broglia Feitosa de Lacerda<sup>3</sup>.

1. Pós-Graduada em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, SP, Brasil.
2. Médica. Livre-Docente. Professor Associado, Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
3. Professora, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Fonoaudiologia, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, SP, Brasil.

**Submetido ao The Cleft Palate Craniofac Journal (Novembro/2005)**

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever os achados de fala e audição em indivíduos com a síndrome de Saethre-Chotzen. **Métodos:** Foi delineado protocolo para avaliação fonoaudiológica breve, que inclui investigação de linguagem oral, audição, motricidade orofacial e voz. Todos foram previamente avaliados por geneticista clínico por meio de exame dismorfológico, citogenético e submetidos à investigação molecular, que inclui exon 1 do gene Twist, mutação P250R do gene FGFR3, exons 8 e 10 do gene FGFR2, mutação P252R do gene FGFR1 e região descrita do gene do MSX2. Os participantes realizaram, ainda, exame neuropsicológico por meio da bateria Lúria Nebraska, Escala WECHSLER de inteligência para crianças (WISC) e Escala WECHSLER de inteligência para adultos (WAIS). **Resultados:** Foram avaliados 10 indivíduos com idades variando de 2 a 44 anos, sendo que a maioria apresenta alterações fonoaudiológicas importantes em pelo menos um dos aspectos avaliados. Observou-se 9/10 com fala inteligível, 5/10 com sialorréia abundante, 6/10 com alterações na morfologia nasal e 6/10 de palato duro, 6/10 alterações no tônus das bochechas e 6/10 com alterações mastigatórias. Na análise vocal, 4/10 apresentaram articulação imprecisa, 3/10 Pitch agudo, 3/10 qualidade vocal alterada, 2/10 inteligibilidade de fala comprometida, 2/10 fluência alterada por repetição e prolongamento, 2/10 apresentaram hipernasalidade, 1/10 ressonância mista, 1/10 laríngea, 1/10 velocidade reduzida. Quanto à avaliação auditiva, 6/10 apresentam limiares auditivos dentro da normalidade e, 3/10 alterações no BERA **Conclusão:** As alterações fonoaudiológicas detectadas sugerem ser parte do espectro clínico da SSC e devem ser investigadas em todas as faixas etárias, a fim de permitir intervenção precocemente, quando necessário. **Palavras-Chave:** Saethre-Chotzen Síndrome, craniossinostose, fonoaudiologia, fala, audição.



## INTRODUÇÃO

Dentre as craniossinostoses associadas a anomalias múltiplas, destacam-se aquelas relacionadas a anomalias de membros, conhecidas como *Acrocefalossindactilias* (Do grego *akros* = ponta, *kefalos* = crânio, *syn* = reunião, *dáctilo* = dedo). Estas constituem um grupo de defeitos congênitos com similaridade fenotípica, evidenciada por craniossinostose, hipertelorismo ocular, proeminência nasal, ponta nasal caída, hipodesenvolvimento de face média e anomalias variáveis de mãos e pés. Nesse grupo, esta incluída a Síndrome de Saethre-Chotzen (SSC), condição autossômica dominante com expressividade variável (Oimim # 101400), com incidência estimada de 1:25.000 / 1:50.000 nascidos vivos (Paznekas et al.;1998).

Embora seja uma das craniossinostoses sindrômicas mais freqüentes, seu diagnóstico pode ser dificultado pelo amplo espectro clínico (Nascimento et al, 2004). Existem poucos estudos específicos sobre esta condição clínica, geralmente envolvendo aspectos moleculares (Freitas, 2005; Kan et al, 2002; Chun et al, 2002; Chun et al, 2003; Paznekas et al 1998).

Apesar de ser reconhecida a presença de alterações de audição e linguagem em craniossinostoses, de modo geral (Zeisel e Roberts, 2003; Trevor, 1991; Shipster et al, 2002; Orvidas et al, 1999; Misquiatti, 1996; Arduino-Meirelles et al, submetido), aspectos fonoaudiológicos específicos da SSC, tais como linguagem, perfil audiológico, e aspectos da motricidade orofacial não se encontram completamente caracterizados até o presente momento, sobretudo pela dificuldade diagnóstica do quadro.

Neste estudo, descrevem-se os resultados obtidos durante avaliação padronizada em indivíduos com SSC.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados dez indivíduos com Síndrome de Saethre-Chotzen, encaminhados para avaliação genético-clínica em hospital não especializado em anomalias craniofaciais (Ambulatório de Dismorfologia Craniofacial-Hospital de Clínicas-

UNICAMP). A amostra inclui seis homens e quatro mulheres com idades variando de dois a 44 anos.

Previamente, todos os indivíduos participantes foram examinados por geneticista clínico e realizaram estudo molecular baseado no algoritmo proposto por Chun et al, 2003. Os participantes realizaram, ainda, avaliação neuropsicológica por meio da Bateria Lúria Nebraska, Escala WECHSLER de inteligência para crianças (WISC) e Escala WECHSLER de inteligência para adultos (WAIS).

O instrumento de coleta de dados foi padronizado e constou de anamnese, avaliação sistemática, porém breve, de audição, composta por audiometria e Braistem Evoked Response Audiometry (Bera), fala, motricidade orofacial e voz, baseados em protocolos previamente validados como ABFW - Teste de Linguagem Infantil nas áreas de Fonologia, Vocabulário, Fluência e Pragmática (Andrade et al, 2000) e protocolo de avaliação fonoaudiológica do respirador oral da Disciplina de Otorrinolaringologia da Universidade Estadual de São Paulo (Unifesp).

## RESULTADOS

O perfil dos indivíduos avaliados encontra-se descrito na tabela 1.

**Tabela 1. Dados gerais, citogenéticos, moleculares e neuropsicológicos da amostra estudada.**

| Indivíduo | Idade          | Sexo | Citogenética | Achado molecular            | Avaliação Intelectual  | Avaliação Percepto-Motora  | Avaliação Neuropsicológica                                 |
|-----------|----------------|------|--------------|-----------------------------|--|--|--|
| 1         | 2a7m           | M    | 46, XY       | Mutação P250R do gene FGFR3 | Dentro da média esperada para sua idade                                    | Dentro do padrão esperado para a idade cronológica   | Desempenho médio dentro do esperado                        |
| 2         | 7a6m           | M    | 46, XY       | N.A.E.                      | Abaixo da média esperada para sua idade cronológica                        | Abaixo do esperado com sinais significativos de disfunção cerebral   | Apresentou resultados que apontam déficit neuropsicológico |
| 3         | 7a8m           | F    | 46, XX       | N.A.E.                      | Resultados no limite inferior da média esperada para a idade cronológica   | Dentro do padrão esperado para sua idade cronológica   | Padrão Médio   |
| 4         | 9 <sup>a</sup> | M    | 46, XY       | N.A.E.                      | Abaixo da média esperada para a idade cronológica                          | Abaixo do esperado com sinais significativos de disfunção cerebral   | Déficit neuropsicológico                                   |
| 5         | 9a4m           | F    | 46, XX       | N.A.E.                      | Resultados limítrofes para sua idade cronológica                           | Resultados dentro da média esperada para sua idade cronológica, mas com excessivos sinais significativos de disfunção cerebral | Desempenho médio dentro do esperado                        |
| 6         | 10a2m          | M    | 46, XY       | N.A.E.                      | Resultados no limite superior da média esperada para sua idade cronológica | Não realizada*   | Bom desempenho   |

|    |        |   |        |                  |  |  |                  |
|----|--------|---|--------|------------------|--|--|------------------|
| 7  | 12a11m | F | 46, XX | N.A.E.           | Desempenho no limite inferior da média esperada para idade cronológica | Resultados dentro do esperado para sua idade   | Desempenho médio |
| 8  | 14a5m  | F | 46, XX | N.A.E.           | Dentro da média esperada para sua idade                                | Dentro da média esperada para sua idade, sem sinais significativos de disfunção cerebral | Desempenho médio |
| 9  | 36a4m  | M | 46, XY | N.A.E.           |  | Nível intelectual médio  |                  |
| 10 | 44a5m  | M | 46, XY | P250R gene FGFR3 |  | Nível intelectual normal lento   |                  |

N.A.E. nenhuma alteração foi encontrada.

\* Não foram aplicados todos os sub-testes dos dois instrumentos utilizados e não foi realizada a avaliação percepto-motora em função da deficiência visual. Estes resultados foram obtidos através da avaliação parcial.

Quanto à avaliação da fala, verificou-se que a sialorréia abundante apareceu em metade desta amostra, prejudicando conseqüentemente, a produção fonarticulatória. Esta, por sua vez, apresentou-se com substituições, distorções e omissões de alguns fonemas do português.

A motricidade orofacial encontra-se alterada, 6/10 apresentam alterações na morfologia nasal e 6/10 de palato duro, 6/10 alterações no tônus das bochechas e 6/10 com alterações mastigatórias.

Na análise vocal, 4/10 apresentaram articulação imprecisa, 3/10 Pitch agudo, 3/10 qualidade vocal alterada, 2/10 inteligibilidade de fala comprometida, 2/10 fluência alterada por repetição e prolongamento, quanto ao aspecto da ressonância, 2/10 apresentaram hipernasalidade, 1/10 ressonância mista, 1/10 laríngea, 1/10 apresentou velocidade reduzida.

Na avaliação auditiva, 6/10 apresentam limiares auditivos dentro da normalidade e, 3/10 alterações de potenciais auditivos de tronco cerebral (Tabela 2). Vale ressaltar que dos 10 indivíduos deste estudo, 7 nunca haviam tido a audição avaliada e 8 não realizaram correção cirúrgica da craniossinostose.

**Tabela 2: Anormalidades detectadas no Bera em indivíduos da amostra estudada.**

| <b>Indivíduos</b> | <b>Potenciais Auditivos de tronco encefálico</b>  | <b>Conclusão</b>                                 |
|-------------------|---|--|
| Nº 3              | Diferenciais interpicos das latências das ondas (P1-P3) das vias auditivas tronculares alargados à esquerda   | Compatível com lesão neural à esquerda           |
| Nº 5              | Morfologia irregular e pouco reproduzível das ondas tronculares. Latências absolutas das ondas (P5) das vias auditivas tronculares sugerem alteração periférica                               | Compatível com perda auditiva moderada bilateral |
| Nº 10             | Alongamento das respostas das ondas (P1) na via auditiva troncular direita<br>Diferenciais interpicos das latências das ondas (P1-P3) das vias auditivas tronculares alargados bilateralmente | Compatível com lesão neural bilateral            |

## **DISCUSSÃO**

Apesar da considerada significativa prevalência, a SSC não tem sido encaminhada para diagnóstico com frequência. Isto pode ser atribuído ao quadro clínico mais brando, quando comparada às outras acrocefalossindactilias. Entretanto, considerando a transmissão autossômica dominante e a expressividade variável desta condição clínica, este dado merece atenção, visto que as famílias podem ser privadas de acesso ao aconselhamento genético.

Do mesmo modo, observou-se prejuízo no processo de aquisição e desenvolvimento da linguagem oral, alterações vocais, na motricidade orofacial e alterações audiológicas, em quantidade significativa nos casos avaliados, cujo acompanhamento fonoaudiológico não tem sido feito com regularidade.

No Brasil, apesar da instituição da rede de referência para tratamento de deformidades craniofaciais (Brasil, 1998-2002), o acesso ao diagnóstico clínico e aconselhamento genético, assim como o tratamento cirúrgico, ainda é difícil em todas as regiões do país (Monlléo e Gil-da-Silva-Lopes, in press; Monlléo e Gil-da-Silva-Lopes, submetido).

De todos os indivíduos avaliados, oito ainda não passaram por procedimentos cirúrgicos para a correção da craniossinostose, o que pode ter influenciado de maneira negativa o desenvolvimento e manutenção de funções motoras orais e de fala e até mesmo ocasionado os problemas de ouvido médio e interno. Tal aspecto não condiz com a maior parte dos dados da literatura, que preconiza que a intervenção cirúrgica deve ser realizada preferencialmente nos primeiros meses de vida para prevenir a deformidade das complicações associadas com a pressão intracraniana aumentada (Panchal e Uttchin, 2003).

O tratamento cirúrgico é geralmente recomendado por razões estéticas e também fisiológicas (Kadri e Mawla, 2004). Conforme Balan et al (2001), a cirurgia precoce pode também melhorar o desempenho cognitivo das crianças, porém, mesmo assim, elas geralmente não atingem todos os domínios que aquelas sem anomalia.

Scheuerle et al (2001) afirmam que além da cirurgia precoce a estimulação terapêutica também é importante para diminuir os impactos das inabilidades que essas crianças possam vir a apresentar. Entretanto, o acompanhamento terapêutico parece ser um outro problema para a maior parte da amostra. O atendimento desses pacientes por equipe especializada não tem ocorrido, ou porque muitas vezes não existe profissional especializado na cidade de origem desses indivíduos, ou também pelo alto custo destes acompanhamentos (Leirião, 2003).

Segundo Monlléo (2004), a distribuição geográfica do atendimento a portadores de anomalias craniofaciais revela que a maior concentração de serviços encontra-se na região sudeste do Brasil, no estado de São Paulo, no entanto, o atendimento nas demais regiões do país é provavelmente insuficiente para a demanda. Por isso, segundo a autora os pacientes acabam procurando atendimento em locais distantes de sua residência, indicando que as necessidades dos pacientes não estão sendo atendidas de forma plena. O estudo de Amstalden-Mendes (2005) também conclui que existe uma dificuldade de acesso e da manutenção do tratamento fonoaudiológico pelos indivíduos fissurados e suas famílias devido a problemas socioeconômicos e geográficos. Desse modo, o processo de intervenção precoce e acompanhamento das dificuldades apresentadas nesses indivíduos têm sido dificultado.

Com relação as craniossinostoses sindrômicas, especialmente as acrocefalossindactílicas, existem poucos estudos relatando aspectos fonoaudiológicos. Na síndrome de Apert, a obstrução de vias aéreas é freqüente e bastante comum nos primeiros anos de vida e pode em alguns casos estar associada a problemas na tuba auditiva (Zeisel e Roberts, 2003), fixação congênita do estribo e outras anomalias de pavilhão auricular (Trevor, 1991). Além disso, as funções cognitivas, alterações de linguagem e anormalidades na voz já foram documentadas (Shipster et al, 2002). Indivíduos com síndrome de Crouzon apresentam, também, anomalias no arcabouço ósseo, levando a problemas respiratórios, alimentares, visuais, auditivos e de sistema nervoso central. Cerca de metade dos indivíduos com Crouzon apresentam deficiência auditiva (geralmente condutiva) de gravidade moderada. Na SSC algumas manifestações clínicas como as alterações na orelha média e alterações miofuncionais orais também sugerem a importância de acompanhamento clínico precoce.

Embora sua casuística seja considerada pequena, este estudo traz, a primeira avaliação sistemática de uma amostra de indivíduos com SSC previamente bem documentados do ponto de vista clínico, molecular e neuropsicológico. As alterações de fala, motricidade orofacial e voz poderiam ser atribuídas a alterações do arcabouço craniofacial, levando a alterações anatômicas como o palato alto estreito e laringomalacia, e posturas anômalas dos órgãos fonoarticulatórios.

Alterações audiológicas detectadas não sugerem padrão específico, entretanto podem indicar associação direta de comprometimento das estruturas na SSC. De todo modo, seria indicada a avaliação de um maior número de casos para uma conclusão específica.

## **CONCLUSÃO**

Considerando a prevalência estimada de SSC, o número de indivíduos diagnosticados em hospital terciário não especializado ainda é pequeno. Além disso, o acompanhamento fonoaudiológico em relação aos aspectos dos distúrbios da comunicação

não tem sido realizado de maneira efetiva. Este estudo pode facilitar o reconhecimento das alterações de fala e audição nesta condição clínica em diferentes faixas etárias e contribuir com a caracterização do seu espectro de anormalidades, permitindo a intervenção precoce, quando necessária. Estudos futuros com a ampliação da amostra utilizando mesmo método poderão contribuir para completa caracterização das alterações de fala e audição nesta condição clínica.

## **AGRADECIMENTOS**

As autoras agradecem a cooperação das famílias, e as Profas, Dra Maricilda Palandi de Mello e Érika Cristina Lopes B. de Freitas (CEBEMEG-UNICAMP) pelas avaliações moleculares, Profa. Dra. Nilma A. Viguetti-Campos pela avaliação citogenética (Laboratório de Citogenética Humana-Departamento de Genética Médica, FCM/UNICAMP) e Profa Dra. Silvia Maria Ciasca, Iramaia Massoni e Marcos Barg (Departamento de Neurologia- FCM-UNICAMP) pelas avaliações neuropsicológicas.

Este estudo recebeu suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, n° 03/10462-0) e também do Fundo de Apoio ao Ensino e à Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (FAEPEX/UNICAMP, n° 1098/2003).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arduino-Meirelles, A. P; Gil-da-Silva-Lopes, V. L; Lacerda, C. B. F. Aspectos sobre o desenvolvimento de linguagem em craniossinostoses sindrômicas (submetido à Revista Pró-Fono).

Amstalden-Mendes, LG. Fenda de lábio e (ou) palato e fonoaudiologia: aspectos de saúde sob a visão da família. 2005. 135p. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente). Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

Andrade, C. R.F. et al. ABFW-Teste de Linguagem Infantil Nas áreas de Fonologia, Vocabulário, Fluência e Pragmática. Carapicuíba: Pró-Fono, 2000. p. 90.

Balan, P.; Ceponiene, R.; Sahlin, P.; Öhman, J.; Niñémela, M.; Saarinen, P. Näätänen, R.; Hukki, J. Cranioplasty outcome in children with sacphocephaly and posterior palgiocephaly as revealed by the mismatch negativity of the event-related potentials. In: 9 TH Internacional Congress on Cleft palate and related craniofacial Anomalies, 2001, Göteborg. Resumos... Göteborg Sweden, 2001. p.67.

BRASIL. Ministério da Saúde. Reduzindo as desigualdades e ampliando o acesso a assistência à saúde no Brasil. 1998-2002. Brasília, DF, 2002. 280 p.

Chun, K. et al. Genetic analysis of patients with the Saethre-Chotzen phenotype. *Am J Med Genet* 110:136-143, 2002.

Chun, K. et al. Screening of patients with craniosynostosis: molecular strategy. *Am J Med Genet* 120A (4): 470-473, 2003.

Freitas, E.C.L.B. Estudo de craniossinostose por meio de investigação de regiões genômicas específicas. 2005.128f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

Kadri, H.; Mawla, A. A. Incidences of craniosynostosis in Syria. *The J. of Craniof. Surg.* 2004; 15: 703-704.

Kan, S. et al. Genomic Screening of Fibroblast Growth-factor Receptor 2 Reveals a Wide Spectrum of Mutation in Patients with Syndromic Craniosynostosis. *Am J Hum Genet* 70:472-486, 2002.

Leirião, V. H. V., Oliveira, R. P. Intervenção fonoaudiológica a tempo com portadores de fissura de lábio e palato. In: Curso de anomalias congênitas labiopalatais, 36 módulo. Anais. Bauru, 2003.

Misquiatti, A. R. N. Avaliação de linguagem em indivíduos com síndrome de Apert, Crouzon e Pfeiffer. 1996.103f. (Mestrado em Distúrbios da Comunicação). Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo.

Monlleó, I. L.; Gil-da-Silva-Lopes, V. L. Anomalias craniofaciais: descrição e avaliação das características gerais da atenção no sistema único de saúde. Cad. Saúde Pública, (no prelo).

Monlleó, I. L.; Gil-da-Silva-Lopes, V. L. Craniofacial Brazil Project: genetic evaluation and counseling in the Reference Network for Craniofacial Treatment. (submetido ao Cleft Palate Craniofacial Journal).

Nascimento, S.R.; DE Mello, M.P.; Batista, J. C.; Balarin, M. A.; Lopes, V. L.; Clinical findings in four Brazilian families affected by Saethre-Chotzen syndrome without TWIST mutations. Cleft Palate Craniofac J 41(3): 250-5, 2004.

OMIM (TM) Online Mendelian Inheritance in man . Baltimore: Johns Hopkins University-MDMIM Number #101400. 2005. Disponível na Word Wide Web: < URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> >

Orvidas, L. J.; Fabry, L.B.; Diacova, S.; McDonald, T.J. Hearing and Otopathology in Crouzon Syndrome. Laryngoscope 1999; 109 (9): 1372-1375.

Panchal, J.; Uttchin, V. Management of craniosynostosis. Plast. Reconstr Surg. 2003;111 (6):2032-2048.

Paznekas, W.A.; Cunningham, M.L.; Howard, T.D.; Korf, B.R.; Lipson, M.H.; Grix, A.W. et al. Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TWIST and FGFR mutations. Am J Hum Gen, 62(6): 1370-1380, 1998.

Scheuerle, J.; Guilford, A. M.; Habal, M. A longitudinal study of 33 patients with isolated craniosynostosis. In: 9<sup>TH</sup> International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies, 2001, Göteborg. Resumos...Göteborg Sweden, 2001.p.67.

Shipster, C.; Hearst, D.; Dockrel, J.E.; Kilby, E.; Hayward, R. Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. *Int J Lang Commun Disord* 2002; 37:325-43.

Trevor, M. Otolaryngologic aspects of Apert syndrome. *Clin Plast Surg* 1991; 18:309-313.

Zeisel, S.A.; Roberts, J.E. Otitis Media in Young children With Disabilities. *Infants & Young Children* 2003; 16: 106-119.



**ANEXO 4- Aspectos sobre desenvolvimento de linguagem oral em  
craniossinostoses síndrômicas**

**Developmental aspects on oral language in craniossinostosis**

**Ana Paula Arduino Meirelles.** Fonoaudióloga, Pós-Graduada em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Endereço: R. Dr Teodoro Langaard, 840 apto 34 Bonfim. Campinas, São Paulo CEP: 13070-060, Brasil. RG:28513680-x CPF:278616238-66. E-mail: [aparduino@bol.com.br](mailto:aparduino@bol.com.br)

**Cristina Broglia Feitosa de Lacerda.** Fonoaudióloga, Doutora em Educação pela Universidade Estadual de Campinas, Pós Doutorado ISTC-Roma, Docente do curso de Fonoaudiologia da Universidade Metodista de Piracicaba. Endereço: R. Germânia, 283 apto 42 Bonfim. Campinas, São Paulo CEP: 13070-770, Brasil. RG: 13832300 CPF: 068993618-41 E-mail: [cristinalacerda@uol.com.br](mailto:cristinalacerda@uol.com.br)

**Vera Lúcia Gil-da-Silva-Lopes.** Médica, Residência em genética médica, Especialista em Genética Clínica, Professor Associado do Departamento de Genética Médica, Livre-Docente em Genética Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Endereço: Depto de Genética Médica / FCM / UNICAMP Caixa Postal 6111 Campinas, São Paulo CEP: 13084-971, Brasil RG: 13914014-1 CPF: 158182528-50. E-mail: [vlopes@fcm.unicamp.br](mailto:vlopes@fcm.unicamp.br)

**Submetido à Revista Pró-Fono (novembro/2004)**

## **Aspectos sobre desenvolvimento de linguagem oral em craniossinostoses síndrômicas**

### **Developmental aspects on oral language in craniossinostosis**

Serviço ao qual o trabalho está vinculado: este trabalho foi elaborado e desenvolvido no Departamento de Genética Médica. A primeira autora é aluna do curso de Pós-Graduação em Pediatria, ambos da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

#### **Resumo**

**Tema:** Aspectos sobre desenvolvimento de linguagem oral em craniossinostoses síndrômicas.

**Objetivo:** Revisar a literatura acerca dos aspectos relacionados ao desenvolvimento normal da linguagem oral e descrever as principais características associadas a ela apresentadas por crianças com craniossinostose síndrômicas.

**Conclusão:** Diversas manifestações relacionadas à audição e linguagem podem estar presentes em craniossinostoses síndrômicas. Destacam-se as alterações do sistema de condução do som, levando à perda auditiva, o que conseqüentemente prejudica a aquisição e desenvolvimento pleno da linguagem. Deste modo, recomenda-se o diagnóstico e tratamento fonoaudiológico adequados e precoces, eliminando ou minimizando os prejuízos para a aquisição e desenvolvimento da linguagem oral.

**Palavras-Chave:** craniossinostose, desenvolvimento da linguagem, genética.

## **Abstract**

**Subject:** Developmental aspects on oral language in craniosinostosis

**Background:** Relative aspects on the development of language in craniosynostosis.

**Aim:** To revise literature concerning the aspects related to the normal verbal language development and to describe the main characteristics associated to syndromes in children who present syndromic craniosynostosis.

**Conclusion:** Several manifestations related to hearing and language have been detect in individuals with syndromic craniosynostosis. The most important are the alterations in the system of sound conduction leading to an auditory loss, with difficulties in the acquisition and full development of language. Therefore, precocious diagnosis and treatment are important procedures toward eliminating or minimizing damages for the acquisition and development of language.

**Key words:** craniosynostoses, language development, genetics.

## Introdução

As craniossinostoses, de modo geral, apresentam incidência de 0,4 -1/1.000 nativos e podem ser definidas como a fusão prematura de uma ou mais suturas dos ossos chatos do crânio, acarretando uma conformação craniana anormal, com conseqüências variáveis que podem incluir: hipertensão craniana, diminuição de fluxo sanguíneo cerebral, obstrução de vias aéreas, diminuição de acuidade visual e auditiva, déficit de aprendizado e distúrbios psicológicos (Gorlin et al, 1990; Alonso, 1997; Cohen, 1997; Cohen e Maclean, 2000; Lee, 2002).

O mecanismo de formação da sutura craniana é um processo equilibrado por proteínas estimuladoras e inibitórias do processo de crescimento. É por meio da modulação de expressão entre elas que ocorre o desenvolvimento harmônico dos ossos da calvária (Oppermann et al, 2000).

As craniossinostoses ocorrem, portanto, como resultado da perturbação do equilíbrio entre os fatores envolvidos na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose das células da sutura craniana. Para tanto, fatores genéticos e não genéticos podem contribuir para causar a falha do tecido da sutura na execução de suas funções proliferativas e anti-diferenciativas (Wilkie, 1997).

O formato final do crânio depende da sutura comprometida, do número de suturas envolvidas e do momento em que ocorreu a fusão, sendo reconhecido à dolicocefalia (fusão sagital), a braquicefalia (fusão coronal), a trigonocefalia (fusão metópica), a plagiocefalia (fusão unilateral coronal ou lambdóide), a oxicefalia e o crânio em trevo ou *kleiblattschädel* (fusão de múltiplas suturas) (Alonso, 1997; Cohen et al, 1997).

De acordo com a presença ou não de outras anomalias, as craniossinostoses podem ser classificadas em associadas ou isoladas, sendo essas últimas mais freqüentes. As craniossinostoses isoladas podem ocorrer devido à interferência de fatores ambientais (mecânicos e teratogênicos) como, por exemplo, o uso de substâncias como valproato de sódio, ácido retinóico e oximetazolina durante o período gestacional, e genéticos, tanto de etiologia multifatorial, como em herança monogênica (Cohen e Maclean, 2000). Nesses casos, existem poucos relatos de alterações moleculares detectadas (Kan et al, 2002). Não



parece existir, também, predileção étnico-geográfica e sua ocorrência, geralmente, é esporádica (Cohen e Maclean, 2000).

Quando familiares, o mecanismo autossômico dominante é o mais comum, com ampla variabilidade de expressão fenotípica e alta penetrância. A sutura sagital está comprometida em 57% dos casos, com predomínio no sexo masculino, enquanto o acometimento coronal ocorre em 18-29% dos casos com discreto predomínio no sexo feminino. As suturas metópica e lambdóide, assim como o comprometimento de múltiplas suturas, são eventos menos freqüentes (Gorlin et al, 1990; Alonso, 1997; Cohen et al, 1997).

As anomalias mais comuns nas craniossinostoses associadas ocorrem em membros superiores e inferiores, orelhas, e no sistema cardiovascular. Além dessas, é freqüente a associação com a deficiência mental. Não raramente, estes achados compõem síndromes com nosologia e etiologia definidas (Alonso, 1997; Cohen et al, 1997, Cohen e Maclean, 2000).

Dentre as craniossinostoses associadas a anomalias múltiplas, destacam-se aquelas relacionadas a anomalias de membros, conhecidas como *Acrocefalossindactilias* (Do grego *akros* = ponta, *kefalos* = crânio, *syn* = reunião, *dáctilo* = dedo). Estas constituem um grupo de defeitos congênitos com similaridade fenotípica, evidenciada por craniossinostose, hipertelorismo ocular, proeminência nasal, ponta nasal caída, hipodesenvolvimento de face média e anomalias variáveis de mãos e pés.

Nesse grupo, podem ser incluídas tanto condições mais comuns, como a Síndrome de Saethre-Chotzen (Omim 101400), com incidência estimada de 1:25.000-1:50.000 nascidos vivos, como Síndrome de Apert (Omim 101200), Síndrome de Pfeiffer (Omim 101600) e Síndrome de Crouzon (Omim 123500), cujas incidências situam-se por volta de 1:100.000, como outras condições mais raras (Cohen e Maclean, 2000). De modo geral, essas condições clínicas apresentam mecanismo de transmissão autossômico dominante.

Mutações em cinco genes (FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST e MSX2) têm sido mais freqüentemente relacionadas as craniossinostoses sindrômicas. Além disso, a similaridade de apresentação entre as diferentes condições clínicas e a inter-relação entre os

diferentes fatores genéticos, evidenciam uma via regulatória gênica comum, a qual ainda necessita de maior elucidação (Bellus et al, 1996; Reardon et al, 1997; Robin, 1999; Passos-Bueno et al, 1999; Rice et al, 2000).

Muitas vezes diante de condições clínicas tão complexas e, aparentemente, tão desfavoráveis como estas, é possível se pensar que sejam encontrados atrasos ou mesmo desvios de linguagem, por isso, o objetivo deste artigo é revisar os fatores relacionados às principais craniossinostoses sindrômicas que podem interferir no processo natural de aquisição e desenvolvimento da linguagem oral.

### **Aquisição da linguagem oral**

A linguagem é um exemplo de função cortical superior e, seu desenvolvimento se sustenta, por um lado em uma estrutura anatomofuncional geneticamente determinada e, por outro, em um estímulo verbal que depende do ambiente (Castaño, 2003).

A existência humana tem na comunicação um de seus traços distintivos (Andrade, 1997; Largo et al, 2003). A capacidade de comunicação decorre de uma complexa integração dos vários sistemas biológicos (cerebral, auditivo, motor, respiratório, digestivo e outros) inter-relacionados com os aspectos psíquicos e sociais (Andrade, 1997).

Alguns estudos indicam que mesmo antes da criança nascer, ela começa a discriminar os sons da língua materna de outras línguas estrangeiras, o que poderia sugerir que a aquisição da linguagem inicie-se ainda intra-útero (Nogueira et al 2000; Cervera e Ygual, 2003).

Adquirir a linguagem significa aprender a produzir e usar significantes cuja morfologia particular seja cada vez mais ajustada às regras convencionais (Luque e Vila, 1995). Portanto, o desenvolvimento e a apropriação da linguagem é um processo que está em íntima relação também com as atividades sociais.

A fala, que é a atividade de usar a linguagem oralmente por meio de palavras, exige que ela seja comum às pessoas de uma comunidade, para que possa ser compreendida por todos. Estudos revelam que a aquisição do vocabulário de uma criança está diretamente

ligada ao modo como ela é estimulada oralmente pela família, e demais pessoas que a cercam (Mogford e Bishop, 2002).

Por volta de dezoito meses de idade a criança pode falar aproximadamente 24 palavras e durante o segundo ano de vida há um desenvolvimento grande do vocabulário e que por volta de três anos pode apresentar de duzentas a trezentas palavras (Altmann et al, 1997).

É importante lembrar que cada criança tem seu ritmo próprio que pode variar de acordo com vários fatores tais como personalidade, estímulos recebidos, aspectos psicológicos, orgânicos, entre outros. Além disso, para o pleno desenvolvimento da oralidade, além da quantidade de estímulos recebidos, importa também a qualidade com que estes estímulos são oferecidos à criança (Altmann et al, 1997).

O ritmo do desenvolvimento da fala varia muito de criança para criança, mas nas crianças com audição normal, é esperado que o sistema fonêmico-fonológico esteja completo e bem estabelecido por volta dos 4 anos de idade (Andrade, 1997).

### **Fatores influentes na aquisição e desenvolvimento da linguagem oral**

A linguagem é uma das capacidades mais complexas que o ser humano desenvolve e sua aprendizagem estende-se por toda a vida. Pode-se dizer também que ela está interligada a uma série de outros aspectos do desenvolvimento, como as condições orgânicas (em especial a integridade do sistema nervoso central), condições sensoriais e perceptuais (principalmente a audição), condições sociais, afetivas e cognitivas. Muitos são os fatores que podem prejudicar sua evolução natural, como por exemplo, os transtornos neuromotores, sensoriais, perceptivos, emocionais, sociais e cognitivos, que estão entre os principais fatores patológicos nos casos de distúrbios de linguagem (Zorzi, 2003). Além disso, na maioria das vezes, a etiologia dos distúrbios de linguagem envolve uma inter-relação entre todos estes fatores (Schimer et al, 2004).

As alterações de linguagem são um dos problemas mais freqüentes do desenvolvimento, atingindo 3 a 15% das crianças (Caputte e Accardo, 1991). Podem, ainda, estar associadas a causas orgânicas como as doenças congênitas, neste caso em específico

as craniossinostoses, ou adquiridas que se manifestam em "períodos críticos", que podem ser descritos como etapas limitadas do amadurecimento cerebral, as quais necessitam coincidir com a exposição a certas experiências, para que a aquisição da linguagem seja rápida e sem esforços. Por outro lado, quando não há esta coincidência, torna-se muito mais difícil que as aquisições ocorram em outras fases do desenvolvimento (Klein e Rapin, 2002).

As anomalias craniofaciais representam uma categoria importante de defeitos congênitos, devido à alta morbidade, elevada frequência na população e pela importante interferência no desenvolvimento global do indivíduo afetado (Gollop, 1997; Amaral, 1997; Cohen et al, 1997).

Toda a cultura está organizada para um homem provido de certos órgãos (mãos, olhos, ouvidos) e certas funções cerebrais. Tipicamente, os instrumentos, as técnicas e todos os signos e símbolos estão em conformidade com este tipo humano sem privações biológicas ou determinadas alterações orgânicas. A face contém os órgãos da audição, visão e fonação, que participam de forma intensa de nossa comunicação com o meio ambiente. A face reflete o estado de saúde, o estado emocional e o caráter das pessoas. As alterações morfológicas faciais atingem a parte mais visível do corpo e podem afetar funções de fala e a mímica (Gollop, 1997).

O desenvolvimento da linguagem pode se dar apesar da existência de graves deficiências orgânicas e ser similar ao de crianças normais, no que concerne ao funcionamento lingüístico. Contudo, fatores orgânicos, emocionais e até mesmo ambientais relacionados as craniossinostoses, de modo geral, podem interferir significativamente na qualidade desta linguagem. Outro fator que comumente atrapalha a aquisição da linguagem nas craniossinostoses são os problemas auditivos, como por exemplo, os de ouvido médio que são muito frequentes nesta população (Zeisel e Roberts, 2003).

Uma das principais condições orgânicas adquiridas é a otite média, muito comum nos casos de anomalias craniofaciais, caracterizada por inflamação da orelha média, tipicamente acompanhada por presença de líquido, purulento ou não. Isto acarreta interferência na condução da onda sonora até sua entrada no ouvido interno (Klein e Rapin, 2002; Zeisel e Roberts, 2003). Além de comprometer a percepção dos

segmentos da fala, o aporte auditivo inconstante pode afetar a compreensão (contornos da entonação, ênfase e altura da voz) e retardar o conceito de assumir a vez na conversação (Klein e Rapin, 2002).

Crianças que apresentam quadros de craniossinostoses sindrômicas estão em maior risco para atrasos no desenvolvimento da linguagem por causa das otites freqüentes que podem levar a uma perda auditiva de grau leve a moderado (Rajenderkumar et al, 2005).

Embora esse grupo de defeitos congênitos seja freqüente, grande parte dos estudos atuais envolve aspectos anatômicos, cirúrgicos, moleculares e genéticos. O estudo longitudinal de aspectos psicológicos foi recentemente iniciado e os primeiros resultados são bastante heterogêneos (Gil-da-Silva-Lopes, 2004). Por outro lado, aspectos fonoaudiológicos, relacionados com a linguagem, perfil audiológico e aspectos da motricidade oral não se encontram completamente caracterizados até o presente momento.

Além das inabilidades com a linguagem, crianças com anomalias craniofaciais, de modo geral, também apresentam dificuldades de atenção, aprendizagem e também dificuldades de socialização. Entretanto, a origem das dificuldades cognitivas apresentadas e sua relação com as malformações primárias ainda é obscura (Ceponiene et al, 2001). Estes autores pontuam, ainda, que a discriminação da memória auditiva é fundamental para a aprendizagem da linguagem e que esse funcionamento está alterado nestas condições clínicas. Por outro lado, Scheuerle et al (2001) argumentam que a cirurgia precoce das suturas do crânio e, a estimulação precoce por meio de terapias pode diminuir o impacto destas inabilidades de aprendizagem e contribuir para o alcance de níveis de desenvolvimento satisfatórios, quando comparados a outras crianças da mesma faixa etária.

A seguir, serão apresentadas as principais craniossinostoses sindrômicas, em ordem de reconhecimento clínico entre os profissionais de saúde, e os aspectos de linguagem relacionados a cada uma delas.

## **Síndrome de Apert**

Descrita em 1894 pela primeira vez por Wheaton, que a denominou de acrocefalossindactilia e, em 1906, Apert delineou-a através de estudo sistemático de nove casos. Em um estudo sobre as características clínicas da síndrome de Apert, Gorlin et al (1995), descreveram que as manifestações mais freqüentes encontradas além da craniossinostose eram má formação de linha média da face, desvio de septo nasal e outros sinais adicionais como o hipertelorismo, estrabismo, orelhas com baixa implantação e assimétricas, além de palato ogival com sulco profundo na linha média, fissura de palato mole ou úvula bífida e alterações na nasofaringe que apresentava dimensões reduzidas.

Nesta craniossinostose, a obstrução de vias aéreas é uma complicação freqüente e comum nos primeiros anos de vida e parece estar relacionada ao mau funcionamento da tuba auditiva (Zeisel e Roberts, 2003). Comprometimento ósseo de ouvido médio, como fixação congênita do estribo e outras anomalias de pavilhão auricular podem resultar em surdez de condução nesse grupo de indivíduos (Trevor, 1991). Existem indicações, ainda, de que a deficiência auditiva de condução, seja um importante fator de interferência na comunicação verbal (Jung, 1989; Tewfik e Der Kaloustian, 1997; Nord, 1999).

Crianças que apresentam a síndrome de Apert estão em risco aumentado para adquirir a otite média com efusão, ou seja, aquela que é acompanhada por uma perda de audição flutuante de grau moderado (Rajederkumar et al, 2005). A fissura palatina também pode estar presente nesta condição clínica (Gonzales et al, 1986).

Existem poucas informações disponíveis acerca do desenvolvimento da linguagem, porém estudos de casos sugerem que a alteração da linguagem estaria diretamente relacionada ao nível cognitivo, acuidade auditiva e idade inicial da intervenção cirúrgica dos problemas craniofaciais (Jung, 1989; Tewfik e Der Kaloustian, 1997; Nord, 1999; Da Costa, 2005).

Shipster et al (2002) descreveram os resultados de estudo-piloto referente às habilidades de fala, linguagem e outras funções cognitivas em 10 indivíduos com Síndrome de Apert. Desses, nove apresentavam voz anormal, oito alterações de linguagem moderadas ou graves, sendo mais freqüentes as dificuldades de expressão sem déficit cognitivo. Todos apresentavam, ainda, problemas de atenção, fala e habilidades oro-motoras.

## **Síndrome de Crouzon**

Esta síndrome foi descrita pela primeira vez em 1912 e recebeu o nome de seu observador. Problemas resultantes de anomalias de arcabouço ósseo também são frequentes nesta condição clínica, acarretando alterações respiratórias, de alimentação, visão, audição e de sistema nervoso central. As principais complicações de comunicação envolvem disfunção palatina e deficiência auditiva que costuma ocorrer em cerca de 50% dos casos, sendo, mais frequentemente, do tipo condutiva de gravidade moderada.

Um estudo realizado por Orvidas et al (1999) procurou estabelecer a incidência e os tipos de anormalidades otológicas e audiológicas nesta síndrome e verificou que de 19 casos acompanhados, oito apresentaram anormalidades de orelha externa como, por exemplo, atresia do conduto auditivo externo, 10 apresentaram perda auditiva, sendo quatro condutivas, duas perdas mistas e outras quatro, perda neurossensorial, com etiologias diversas que variavam desde fixação da cadeia ossicular, otites serosas até déficits sensoriais desconhecidos. Além dos problemas auditivos que interferem no desenvolvimento de linguagem, outras complicações podem ocorrer secundariamente a fissuras palatinas nestes casos (Tewfik e der Kaloustian, 1997; Csn, 1998; Nord, 1999).

## **Síndrome de Pfeiffer**

Em 1964, Pfeiffer descreveu esta síndrome, que tem como característica grande heterogeneidade tanto nos aspectos clínicos quanto moleculares. As manifestações craniofaciais incluem ponte nasal achatada, hipoplasia maxilar com relativo prognatismo, palato ogival, apinhamento dentário, além de alterações visuais (Cohen,1986).

Essa síndrome pode ser classificada em três tipos (Tipo1, Tipo 2 e Tipo 3) de acordo com características clínicas: o tipo 1 caracteriza-se por um comprometimento mais discreto de crânio e face e intelecto preservado; o tipo 2 apresenta conformação craniana em forma de trevo, grave proptose ocular, má formação de membros mais acentuada e comprometimento intelectual, o tipo 3 apresenta praticamente as mesmas características do tipo 2, porém, de forma mais grave. Nos tipos 2 e 3 há risco para morte precoce por conta das convulsões frequentes e, também, da hidrocefalia (Cohen 1993).

Em relação à frequência de alterações audiológicas nessa síndrome existem poucos achados e alguns se referem também a fixação de cadeia ossicular resultando em perda auditiva do tipo condutiva (Cremers, 1981).

Misquiatti (1996) avaliou os aspectos da linguagem referentes à emissão e recepção e os processos envolvidos no seu desenvolvimento com uma amostra de 15 indivíduos (oito com síndrome de Apert, quatro com síndrome de Crouzon e três com síndrome de Pfeiffer), sendo sete homens e oito mulheres com idades que variavam de dois a 24 anos e verificou perda auditiva do tipo condutiva que também variou de grau leve a moderado em 9 indivíduos.

Quanto aos aspectos da linguagem, observou que quase a metade dos indivíduos, (46,66%) do estudo, apresentaram atraso na aquisição. Estes autores concluíram que este atraso está mais relacionado com a perda auditiva do que com as alterações de cognição, pois apesar dos indivíduos terem apresentado um rebaixamento intelectual, nenhum deles apresentou deficiência mental.

### **Síndrome de Saethre-Chotzen**

A síndrome de Saethre-Chotzen foi descrita por dois médicos, Haakon Saethre (1931) e F. Chotzen (1932), e é caracterizada por vários graus de anomalias do crânio. Entre as características faciais destacam-se implantação baixa de cabelo na fronte, assimetria facial, hipoplasia maxilar, prognatismo mandibular, além de orelhas pequenas, dismórficas e com implantação baixa (Howard et al, 1997). O nariz pode apresentar desvio de septo, ponte baixa ou proeminente e, na região oral, tem sido relatados palato ogival e anomalias dentárias (dentes ausentes, supranumerários ou anômalos), levando a má oclusão (Reardon e Winter,1994).

As informações fonoaudiológicas referentes a esta condição são escassas, sobretudo pela dificuldade diagnóstica do quadro (Gil-da-Silva-Lopes, 2004). Ensink et al (1996) em estudo sobre a síndrome de Saethre-Chotzen verificou a presença de perda auditiva do tipo condutiva que, neste caso, estava relacionada com anquilose do estribo e fixação da cadeia ossicular e infecções crônicas de orelha média.



## **Conclusão**

A heterogeneidade clínica das craniossinostoses, aqui incluídos aspectos morfológicos e funcionais, assim como seus mecanismos etiológicos e de regulação gênica ainda são assunto em investigação. Nestes, estudos de correlação genótipo-fenótipo em grandes casuísticas, poderão contribuir para o seguimento individual, como também na melhor compreensão da gênese desse grupo de defeitos congênitos.

A craniossinostose é prejudicial para o processo natural de aquisição e desenvolvimento da linguagem oral porque atinge estruturas orofaciais responsáveis pela fala, compromete o sistema auditivo, interfere no desenvolvimento psicológico e fisiológico do indivíduo afetado e também dificulta a adaptação social da criança. Sendo assim, é imprescindível que o indivíduo seja avaliado e acompanhado do ponto de vista fonoaudiológico o mais precocemente possível. Esta conduta propiciaria o diagnóstico e tratamento adequados e poderia evitar, em muitos casos, a instalação de perda auditiva. Por outro lado, quando não detectada, esta alteração levaria à privação sensorial da criança, com prejuízo para o desenvolvimento da fala, da linguagem e das habilidades cognitivas.

## Referências Bibliográficas

Alonso, L.G. Estudo Genético-Clínico das Craniostenoses Isoladas e associadas [tese de mestrado]. São Paulo. Universidade Federal de São Paulo; 1997.

Altmann, E.B.C; Vaz, A.C.N.; Paula, M.B.S.F; Khoury, R.B.F. Tratamento Precoce. In: Altmann E.B.C. *Fissuras Labiopalatinas*. 4ed. Carapicuíba (SP): Pró Fono; 1997. cap 21 p.312-314.

Amaral, V. L. A. R. Aspectos psicossociais. In: Altmann E.B.C. *Fissuras Labiopalatinas*. 4ed. Carapicuíba (SP): Pró Fono; 1997. cap 30. p. 501-512.

Andrade C.R.F. Prevalência das desordens idiopáticas da fala e da linguagem em crianças de um a onze anos de idade. *Rev. Saúde Pública* 1997; 31(5): 495-501.

Apert, E. De l'acrocéphalosyndactylie. *Bull Soc Méd Paris* 1906; 23: 1310-1330.

Bellus, G.A.; Gaudez, K.; Zackai, E.H.; Clarke, L.A.; Szabo, J.; Francomano, C.A.; Muenke, M. Identical mutations in three different fibroblast growth factor receptor genes in autosomal craniosynostosis syndrome. *Nat Gen* 1996; (14) Oct, p. 174-176.

Caputte, A.J.; Accardo, P.J. Language Assessment. In: Caputte, A.J.; Accardo P.J. editors. *Developmental and Disabilities in Infancy and Childhood*. Baltimore: Paul H Brookes Publishing Co.;1991.p.165-179.

Castaño J. Bases neurobiológicas Del lenguaje y sus alteraciones. *Rev Neurol*. 2003; 36(8):781-785.

Ceponiene, R.; Hukki, J.; Balan, P.; Näätänen, R. Central auditory dysfunction in children with craneofacial anomalies. In: 9<sup>TH</sup> International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies, 2001, Göteborg. Resumos...Göteborg Sweden, 2001.p.67.

Cervera M.J.F.; Ygual, F.A. Intervención logopédica em los transtornos fonológicos desde el paradigma psicolingüístico del procesamiento del habla *Rev Neurol*.2003; 36 Supl 1:39-53.

Cohen, M.M.JR.; Maclean R.E. Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation and Manegement. New York: Oxford University Press, 2000.

Cohen, M. M. JR. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 45: 300-307.

Cohen, M. M. JR. Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management. New York: Raven Press, 1986.

Cohen, M.M. JR; Gorlin, R.J.; Fraser, F.C. *Craniofacial Disorders*. In: Rimoin, D.L.; Connor, J.M.; Pyeritz, R.E. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1997. p.1121-1148. vol Tomo III.

Chotzen, F. Eine eigenartige familiäre Entwicklungstörung (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus). *Msschr Kinderheilk* 1932;55: 97-122.

Cremers, C. W. R. J. Hearing loss in Pfeiffer's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1981; 3: 343-353.

Crouzon, O. Dysostose cranio-faciale héréditaire. *Bull Soc Med Hosp Paris* 1912; 33: 545-555.

CSN Crouzon Support Network. Crouzon syndrome information 1998. <http://www.crouzon.org/crouzon.html>; Internet.

Da Costa, A.C.; Savarirayan, R.; Wrennall, J. A.; Walters, I.; Gardiner, N.; Tucker, A.; Anderson, V. Meara, J.G. Neuropsychological diversity in Apert syndrome: a comparison of cognitive profiles. *Ann Plast Surg*, 2005; 54 (4): 450-455.

Ensink, R.J.; Marres, H.A.; Brunner, H.G.; Cremers, C.W. Hearing loss in the Saethre-Chotzen syndrome. *J-Laryngol-Otol.* 1996 Oct; 110(10): 952-957.

Pfeifer, R. A. Dominant rebliche akrocephalosyndaktylie. *Z. Kinderheilkd.* 1964, 90: 301-320.

Gil-da-Silva-Lopes, V. L. *Atenção Genético-Clínica a portadores de anomalias craniofaciais*. 2004 (Tese de Livre Docência). Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

Gollop, T. R. Genética Craniofacial. In: Altmann EBC. Fissuras Labiopalatinas. 4ed. Carapicuíba (SP): Pró Fono; 1997. cap 4 p.39-47.

Gonzales, C. H.; Kim, C. A.; Bresoline, A.M.B.; Plese, J. P. P. Caso em foco. *Pediatrics* 1986, 8 (2): 110-113.

Gorlin, R.J.; Cohen, M.M. JR; Levin, L.S. Syndromes With Craniosynostosis: General Aspects and Well-Known Syndromes. In:\_\_\_\_\_. *Syndromes of the Head and Neck*. 3<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1990: p. 519-539.

Gorlin, R. J.; Cohen, M.M. JR; Levin, L.S. Syndromes of Abnormal Craniofacial Contour. In:\_\_\_\_\_. *Syndromes of the Head and Neck*. 3<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1990: p. 563-586.

Gorlin, R.J.; Cohen, M.M.JR; Levin, L.S. Branchial Arch and Oro-Acral Disorders. In:\_\_\_\_\_. *Syndromes of the Head and Neck*. 3<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1990: p. 641-666.

Gorlin, R.J.; Cohen, M.M.JR ; Levin, L.S. Orofacial Clefting Syndromes: General Aspects. In:\_\_\_\_\_. *Syndromes of the Head and Neck*. 3<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1990: p. 693-714.

Gorlin, R. J.; Toriello, H. V.; Cohen, M. M. JR. Genetic hearing loss associated with musculoskeletal disorders. *Hereditary hearing loss and its syndromes*. New York: Oxford University Press, 1995.

Howard, T. D.; Paznekas, W.; Green, E. D. Mutations in TWIST gene in the Saethre Chotzen syndrome. *Nat genet*. 1997; 15: 36-41.

Jung, J.H. Genetic syndromes in communication disorders. Boston, MA: College-Hill Press, 1989.

Kan, S.H.; Elanko, N.; Johnson, D.; Cornejo-Roldan, L.; Cook, J.; Reich, E.W.; Tomkins, S.; Verloes, A.; Twigg, S.R.; Rannan-Eliya, S.; McDonald-McGinn, D.M.; Zackai, E.H.; Wall, S.A.; Muenke, M.; Wilkie, A.O. Genomic Screening of Fibroblast Growth-factor Receptor 2 Reveals a Wide Spectrum of Mutation in Patients with Syndromic Craniosynostosis. *Am J Hum. Genet* 2002; 70: 472-486.

Klein, S.K.; Rapin, I. Perda Intermitente da Audição de Condução e Desenvolvimento da Linguagem. In: Bishop, D.; Mogford, K. *Desenvolvimento da Linguagem em Circunstâncias Excepcionais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p.123-144.

Luque, A.; Vila, I. Desarrollo del lenguaje. In: J Palacios, Marchesi A y Coll (comps.). *Desarrollo psicológico y educación*, t. I, Psicología Evolutiva, Madrid; 1995: Alianza Editorial, p.173-189.

Lee, S.; Seto, M.; Sie, K.; Cunningham, M. A child with Saethre-Chotzen syndrome, sensorineural hearing loss, and a Twist mutation. *Cleft Palate Craniofac J* 2002; 39(1): 110-114.

Largo, M.; Zini, T.C.; Ferreira V.J.A. A narrativa da criança e do adolescente na deficiência mental. *Revista conselho federal de fonoaudiologia* 2003; 2 (3): p.43.

Misquiatti, A. R. N. *Avaliação de linguagem em indivíduos com síndrome de Apert, Crouzon e Pfeiffer*.1996.103f. (Mestrado em Distúrbios da Comunicação). Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo.

Mogford, K; Bishop, D. Desenvolvimento da linguagem em condições normais. In: Bishop, D; Mogford, K. *Desenvolvimento da linguagem em circunstâncias excepcionais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p. 1-26.

Nogueira, S; Fernández, B; Porfírio, H; Borges, L. A criança com atraso na linguagem. *Saúde Infantil*. 2000; 22(1): 5-16.

NORD - National Organization for Rare Disorders. Rare disease database 1999. <http://www.rarediseases.org>; Internet

Online Mendelian Inheritance in man (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number #101400: 2005: Word Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> Internet

Online Mendelian Inheritance in man (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number #101200: 2005: Word Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> Internet

Online Mendelian Inheritance in man (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number #101600: 2005: Word Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> Internet

Online Mendelian Inheritance in man (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number #123500: 2005: Word Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> Internet

Opperman, L.A. Cranial sutures as intramembranous bone growth sites. *Dev Dyn* 2000; 219 (4): 472-475.

Orvidas, L.J.; Fabry, L.B.; Diacova, S.; McDonald, T.J. Hearing and Otopathology in Crouzon Syndrome. *Laryngoscope* 1999; 109(9):1372-1375.

Passos-Bueno M.R.; Wilcox, W.R.; Jabs, E.W.; Sertie, A.L.; Alonso, L.G.; Kitoh, H.. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations. *Hum. Mutat.* 1999; 14: 115-125.

Rajenderkumar, D.; Bamiou, D.; Sirimanna, T. Management of hearing loss in Apert syndrome. *J Laryngol Otol* 2005; 119 (5): 385-390.

Rajenderkumar, D.; Bamiou, D.; Sirimanna, T. Audiological profile in Apert syndrome. *Arch Dis Child*, 2005; 90 (6): 592-593.

Reardon, W.; Wilkes, D.; Rutland, P.; Pulleyn, L.J.; Malcolm, S.; Dean, J.C.; Evans, R.D.; Jones, B.M.; Hayward, R.; Hall, C.M.; Nevin, N.C.; Baraister, M.; Winter, R.M. Craniosynostosis associated with FGFR3 pro250arg mutation results in a range of clinical presentations including unisutural sporadic craniosynostosis. *J Med Genet* 1997; Aug 34 (8): 632-636.

Reardon, W.; Winter, R. M. Saethre-Chotzen syndrome. *J Med Genet.* 1994; 31: 393-396.

Rice, D.P.; Aberg, T. et al. Integration of FGF and TWIST in calvarial bone and suture development. *Development* 2000; 127 (9):1845-1855.

Robin, N.H. Molecular genetic advances in understanding craniosynostosis. *Plastic and Reconstr Surg* 1999; 103 (3): 1060-1070.

Saethre, H. Ein Beitrag zum Turmschädelproblem (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie). *Dtsch Z Nervenheik* 1931; 119: 533-555.

Scheuerle, J.; Guilford, A. M.; Habal, M. A longitudinal study of 33 patients with isolated craniosynostosis. In: 9<sup>TH</sup> International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies, 2001, Göteborg. Resumos...Göteborg Sweden, 2001.p.67.

Schirmer, C.R; Fontoura, D.R.; Nunes, M.R. Distúrbios da aquisição da linguagem e da aprendizagem. *J Pediatr* (Rio J). 2004; 80 (2 Supl):S95-103.

Shipster, C.; Hearst, D.; Dockrel, J.E.; Kilby, E.; Hayward, R. Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. *Int J Lang Commun Disord* 2002; 37:325-43.

Tewfik, T.L.; Kaloustian, V.M. Congenital anomalies of the ear, nose and throat. New York: Oxford University Press, 1997.

Trevor, M. Otolaryngologic aspects of Apert syndrome. *Clin Plast Surg* 1991; 18:309-313.

Wheaton, S. W. Two specimens of congenital cranial deformity in infantis associated with fusion of fingers and toe. *Trans Pathol Soc* 1894; 45: 283-241.

Wilkie, A. Craniosynostosis: Genes and Mechanisms. *Hum Mol Genet* 1997; 10 (6): 1647-1656.

Zeisel, S.A.; Roberts, J.E. Otitis Media in Young children With Disabilities. *Infants & Young Children* 2003; 16: 106-119.

Zorzi. J.L. Problemas de desenvolvimento e aquisição da linguagem. In: Psicopedagogia on-line. Setembro/ 2003. Disponível em: [www.psicopedagogia.com.br/entrevistas](http://www.psicopedagogia.com.br/entrevistas).





**ANEXO 5- FOTOS**

**INDIVÍDUO 1**



## INDIVÍDUO 2



## INDIVÍDUO 3





## INDIVÍDUO 4





## INDIVÍDUO 5

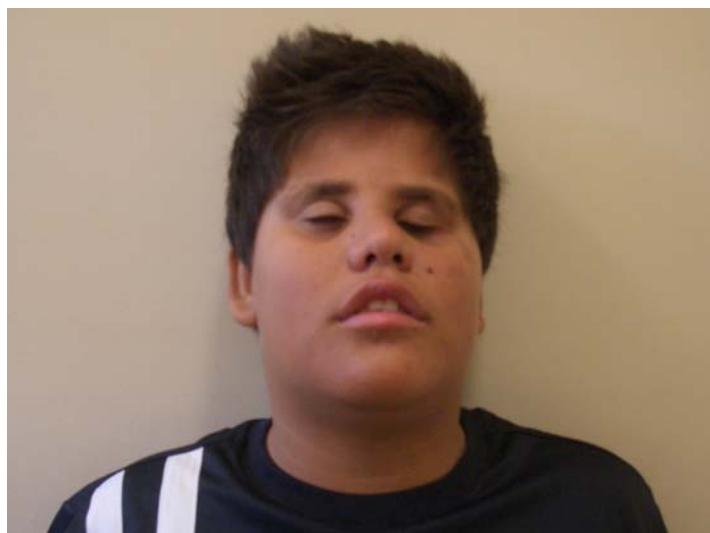


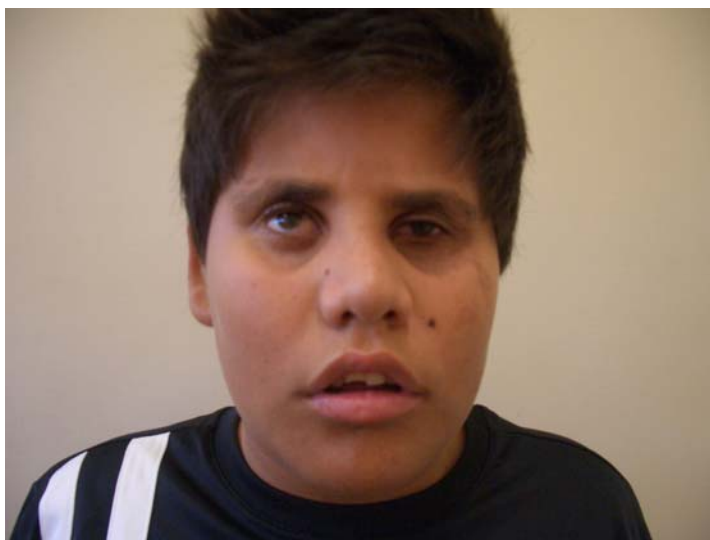






## INDIVÍDUO 6





## INDIVÍDUO 7





## INDIVÍDUO 8







## INDIVÍDUO 9







## INDIVÍDUO 10



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)