

SILVYO DAVID ARAÚJO GIFFONI

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, área de Genética do(a) aluno(a) **Silvyo David Araújo Giffoni**

Campinas, 19 de agosto de 2005

Prof(a). Dr(a). Vera Lúcia Gil da Silva Lopes
Orientador(a)

**ESTUDOS DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA
EM INDIVÍDUOS COM ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

CAMPINAS

2005

**BIBLIOTECA CENTRAL
DESENVOLVIMENTO
COLEÇÃO
UNICAMP**

SILVYO DAVID ARAÚJO GIFFONI

**ESTUDOS DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA
EM INDIVÍDUOS COM ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Ciências Médicas, área de concentração
Genética Médica*

ORIENTADORA: Profa. Dra. VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. FERNANDO CENDES

CAMPINAS

UNIDADE BC
Nº CHAMADA TI UNICAMP
G 366e
V EX
TOMBO BC/ 67970
PROC 16.2306
C D X
PREÇO 11,00
DATA 12/04/06
Nº CPD

BIB ID. 377716

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

G366e

Giffoni, Silvyo David Araújo

Estudos de neuroimagem quantitativa em indivíduos com anomalias craniofaciais. / Silvyo David Araújo Giffoni. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientadores : Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, Fernando Cendes
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipertelorismo. 2. Craniossinostose. 3. Sistema Nervoso Central. 4. Ressonância magnética. 5. Acrocefalosindactilia. I. Lopes, Vera Lúcia Gil da Silva. II. Cendes, Fernando. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

(Slb/fcm)

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lucia Gil da Silva Lopes

Membros:

1. Prof. Dra. Andréia V. Faria

2. Prof. Dra. Niura A.R.M. Padula

3. Prof. Dra. Vanda M.G. Gonçalves

4. Prof. Dra. Vera L. G. S. Lopes

5. Prof. Dr. Victor E. Ferraz

**Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 19/08/2005

*A Deus com quem aprendi que:
“...Mesmo que eu conheça todos os mistérios e toda a ciência,
se não tiver amor não serei nada.” (1Cor 13, 2b)*

*À minha esposa,
antes de tudo, minha melhor amiga,
meu consolo e alegria,
um só pensamento....
uma só alma.....
um só coração.....
A ela e minha filha,
mulheres cuja força está na
gentileza e compreensão,
pessoas que acreditam em mim e
me encorajam a ser
um homem melhor.*

A cada um dos meus pacientes e suas famílias, pelo apoio e colaboração.

A meus pais e irmãos com quem aprendi a importância de olhar sempre em frente. A toda a minha família, pelo apoio e por acreditarem nesse sonho.

A minha orientadora Prof. Dra. Vera Gil-da-Silva-Lopes e ao meu co-orientador Prof. Dr. Fernando Cendes pela preocupação e orientação na elaboração dessa tese.

Ao Prof. Dr. Marcelo Valente pela colaboração na avaliação neurorradiológica, pelo apoio na interpretação dos exames, escolha das imagens e pelas inúmeras sugestões para a elaboração desse trabalho.

À Dra. Nilma Lúcia Viguetti Campos pelas avaliações citogenéticas. Ao Serviço de Medicina Nuclear nas pessoas do Prof. Dr. Edwaldo Eduardo Camargo e da Dra. Flávia de Freitas Rodrigues, que realizaram os exames e a interpretação do SPECT.

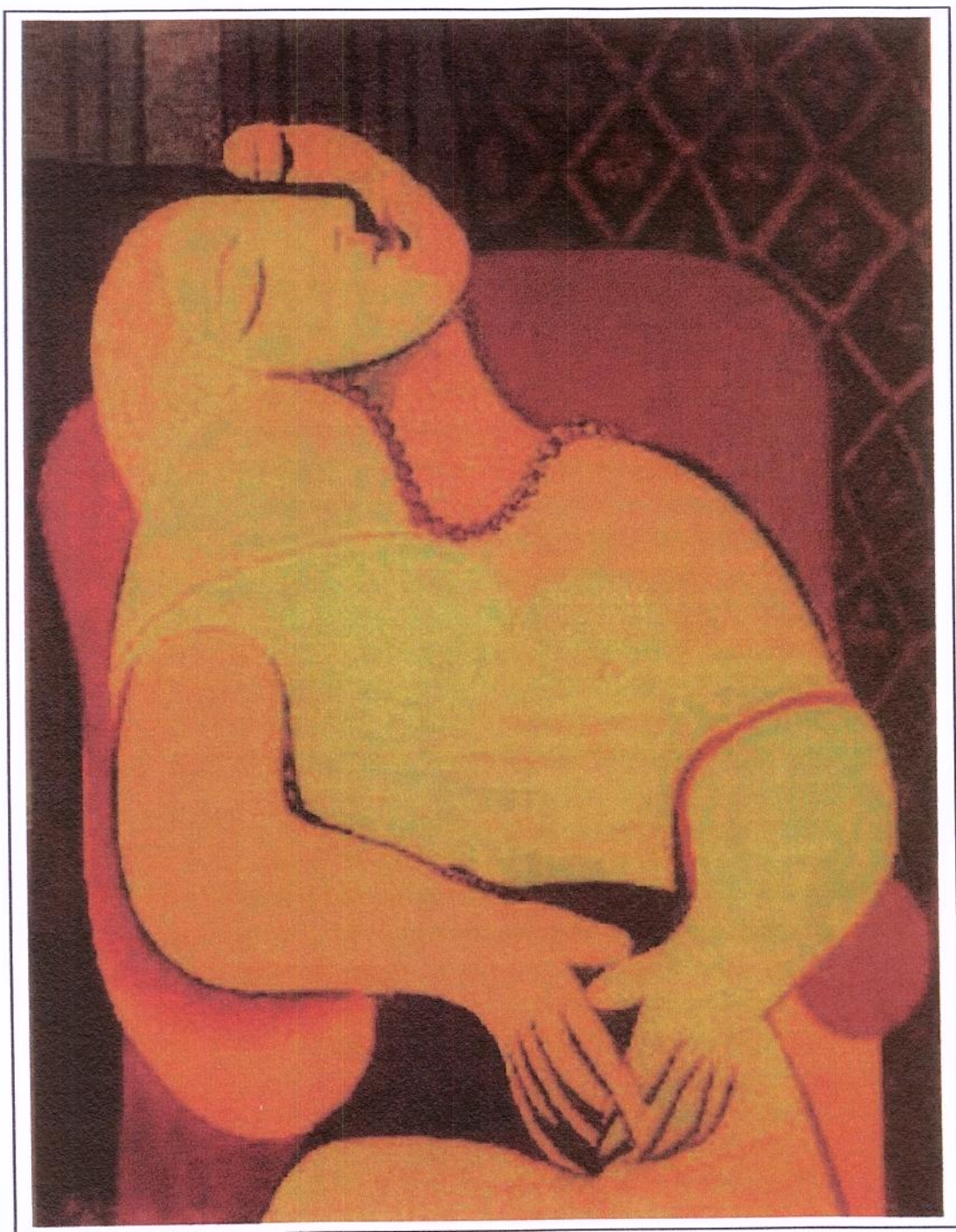
Às Profas. Dras. Niura Padula, Áurea Nogueira de Melo, Terezinha Montele e Márcia Martins, pela minha formação em Neurologia Infantil.

Às Profas. Dras. Antonia Paula Marques de Faria, Andrea Trevas Maciel, Guerra, Christine Hackel, Iscia Lopes Cendes e Carmen Silvia Bertuzzo, a quem devo minha formação em Genética

Às secretárias do Departamento de Genética Médica, Maria Cláudia Furlan Hudorovich, Sônia Neves Romeu Silva e Teresinha Vieira Araújo de Pádua Chiodetto.

Ao pessoal de apoio e funcionários do Ambulatório de Anomalias Craniofaciais, Serviço de Radiologia e de Medicina Nuclear.

Um agradecimento especial ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner e a Prof. Dr^a Denise Norato que me abriram as portas para a Docência.



*“Dizem que pinto faces dismorfas; dismorfo é o coração daquele que
não vê a beleza por trás da face...”
(Pablo Picasso).*

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>xxvii</i>
ABSTRACT	<i>xxxi</i>
1- INTRODUÇÃO	35
2- OBJETIVOS	39
3- CONSIDERAÇÕES GERAIS	43
3.1- Aspectos da embriologia do Sistema Nervoso Central (SNC), face e crânio	45
3.2- Aspectos genéticos na formação da face, crânio, SNC e suas anomalias	60
3.3- Fatores ambientais	65
3.4- Os defeitos de linha média facial com hipertelorismo isolados e como parte de quadros de anomalias congênitas múltiplas	66
3.5- Alterações neurológicas e radiológicas relacionadas aos DLMFH	70
3.6- Síndrome de Saethé-Chotzen (SSC)	72
3.7- Síndrome Blefaroqueilodôntica (BCD)	74
4- MATERIAIS E MÉTODOS	77
5- INTRODUÇÃO AOS CAPÍTULOS	85
5.1- CAPÍTULO 1: Defeitos de linha média facial com hipertelorismo e contribuição à caracterização de quadros dismórficos	89
Malformations of cortical development in individuals with midline facial defects with ocular hypertelorism	90

Single-photon emission computed tomographic imaging in individuals with midline facial defects with ocular hypertelorism.....	111
Midline Facial Defects with Hypertelorism, ectrodactyly, ventriculocele and neuronal migration error.....	120
Midline facial defect with hypertelorism and Low Grade Astrocytoma.....	130
5.2- CAPÍTULO 2: Síndrome de Saethre-Chotzen.....	139
Saethre-Chotzen syndrome: neurologic and neuroimage aspects.....	140
5.3- CAPÍTULO 3: Síndrome blefaroqueilodôntica.....	153
Neurological Findings on Blepharocheilodontic Syndrome.....	154
6- DISCUSSÃO GERAL.....	163
7- CONCLUSÃO GERAL.....	171
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	175
9- ANEXOS.....	191

ACM	Anomalias congênitas múltiplas
ACF	Anomalias craniofaciais
ACS	Acrocefalossindactílias
AD	Autossômica dominante
AR	Autossômica recessiva.
BCD	Síndrome blefaroqueilodôntica
CNS	Central nervous system
DLMFH	defeitos de linha média facial com hipertelorismo
EEG	Eletroencefalograma
ENEVA	Exame neurológico evolutivo (versão abreviada)
ENT	Exame neurológico tradicional
FCD	Focal cortical dysplasia
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FOV	Campo de visão/ field of view
FSE	Fast spin echo
HD	Hemisfério direito
HE	Hemisfério esquerdo
IR	Recuperação inversa / Inversion recovery
LM	Linha média
LX	Ligada ao X

LXD	Ligada ao X dominante
LXR	Ligada ao X recessiva
MCD	Malformation of cortical development
MFDH	Midline facial defects with ocular hypertelorism
MPR	Reformatação multiplanar
MRI	Magnetic resonance image
OMIM	Online mendelian inheritance in man
RM	Ressonância magnética
S	Síndrome
SE	Spin echo
SNC	Sistema Nervoso Central
SCS	Síndrome de Saethre-Chotzen
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
TC	Tomografia Computadorizada de Crânio
TE	Tempo de eco/ echo time
TR	Tempo de repetição/ repetition time
3D	Tridimensional

	<i>Pág.</i>
Quadro 1 Estágios do desenvolvimento do SNC e principais anomalias.....	52
Quadro 2 Eventos que ocorrem entre a 4ª e 8ª semanas de desenvolvimento.....	59
Quadro 3 DLMFH associados a ACM.....	69
Quadro 4 Principais anomalias no SNC associadas a DLMFH.....	72

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Fechamento do tubo neural.....	46
Figura 2 Região cranial e cervical.....	47
Figura 3 Vesículas cerebrais primitivas.....	47
Figura 4 Clivagem prosencefálica.....	48
Figura 5 Rombencéfalo.....	48
Figura 6 Arcos branquiais.....	49
Figura 7 Crescimento hemisférico formação do corpo caloso.....	50
Figura 8 Metencéfalo.....	51
Figura 9 Proeminências faciais.....	53
Figura 10 Formação do lábio.....	54
Figura 11 Formação da região nasal.....	55
Figura 12 Ossos da base do crânio.....	56
Figura 13 Suturas cranianas.....	57
Figura 14 Ossos do viscerocrânio.....	58
Figura 15 Principais mutações nas craniossinostoses.....	64

RESUMO

Foram estudados 31 indivíduos com anomalias crânio faciais utilizando protocolo previamente definido, composto por avaliação clínica, citogenética, avaliação morfológica (ressonância magnética [RM] com reformatação multiplanar [MPR]) e investigação funcional (Eletroencefalografia [EEG] e/ou Tomografia por emissão de fóton único [SPECT]). Destes, 17 apresentavam defeitos de linha média facial com hipertelorismo (DLMFH), 10, síndrome de Saethre-Chotzen (SCS) e 4, síndrome blefaroqueilodôntica (BCD). Nos indivíduos com DLMFH foi observado, na avaliação neurológica, anormalidades na forma craniana (17/17), hipotonia (16/17), distúrbios de coordenação motora (10/17) e alteração no equilíbrio (6/17). A RM evidenciou anormalidades em todos os casos que incluíram alterações comissurais (16/17), malformações de desenvolvimento cortical (10/17), alterações no fechamento de tubo de neural (7/17), e anormalidades de fossa posterior (6/17). O EEG mostrou distúrbio epileptiforme em 6/17 e anormalidades de fundo em 5/17 pacientes. O SPECT evidenciou hipoperfusão em cerebelo (8/11) e ponte (8/11), o que explicaria as alterações observadas no exame neurológico. Na SCS a avaliação neurológica mostrou braquicefalia (10/10), hipotonia muscular (6/10) hipomímia (3/10) e descoordenação motora (2/10). A avaliação neurorradiológica (RM com MPR) mostrou alterações no crânio (10/10), anomalias comissurais (6/10), perturbações de fechamento de tubo de neural (4/10), malformações de desenvolvimento cortical (4/10), alterações na fossa posterior (3/10). Na BCD, foi observada hipotonia na movimentação passiva em todos os indivíduos. A RM mostrou afilamento da porção hipocampal posterior em um caso e malformações girais e vasculares no lobo frontal em outro caso. O SPECT foi realizado em dois pacientes, sendo observado, em um deles, hipoperfusão de lobos frontais, giro do cíngulo, porção mesial do lobo temporal e hemisfério cerebral direito. Sistema nervoso central e face são intrinsecamente ligados, possivelmente por iniciarem sua formação e desenvolvimento em um tempo embriológico comum e sofrerem influência de um mesmo campo de desenvolvimento. Assim, estes estudos reforçam a teoria da linha média como campo de desenvolvimento, podendo prover base para investigações futuras em anomalias crâniofaciais.

ABSTRACT

31 individuals were studied with different cranium-facial anomalies using a previously defined protocol, composed by clinical and cytogenetics evaluation, morphological evaluation (magnetic resonance image [MRI] with multiplanar reformatting [MPR]) and of functional investigation (Electroencephalogram [EEG] and/or single-photon emission computed tomographic imaging [SPECT]). Seventeen presented Midline facial defects with ocular hypertelorism (MFDH), 10 with Saethre-Chotzen Syndrome (SCS) and 4 with Blepharochelidodontic Syndrome (BCD). In MFDH individuals, it was observed in neurological evaluation, abnormalities in cranial shape (17/17), motor coordination (10/17) and equilibrium (6/17). MRI showed central nervous system (CNS) abnormalities in all cases, which included commissural alterations (16/17), malformations of cortical development (10/17), disturbances of neural tube closure (7/17) and posterior fossa abnormalities (6/17). EEGs showed epileptiform abnormalities in 6/17 and background abnormalities in 5/17 patients. The SPECT evidenced cerebellar (8/11) and pons (8/11) hypoperfusion, what would explain the alterations observed in the neurological evaluation. In SCS cases, neurological evaluation showed brachycephaly (10/10), hypotonia (6/10) frontal hypomimia (3/10) and motor incoordination (2/10). Neuroradiologic exams (MRI with MPR) showed skull alterations (10/10), commissural anomalies (6/10), disturbances of neural tube closure (4/10), malformations of cortical development (4/10), alterations of posterior fossa (3/10). In BCD, passive hypotonia was detected in all cases, at neurological evaluation. MRI showed thin posterior hippocampal portion in one case and vascular and gyri malformations in frontal lobe in another case. The SPECT was performed in two, being observed a discreet hypoperfusion of frontal lobes, cinguli gyrus, and mesial portion of right temporal lobe and cerebral hemispheres. CNS and face are intrinsically linked by a common embryological time. Thus these studies reinforce the midline development field theory, providing base for future investigations in craniofacial anomalies.

1- INTRODUÇÃO

Cada região embrionária corresponde a uma unidade formadora. OPITZ (1982) chamou estas unidades de campos de desenvolvimento. Estes campos seriam áreas embrionárias onde o desenvolvimento de estruturas complexas e apropriadas para cada região é determinado e controlado de uma maneira espacialmente coordenada, temporalmente sincronizada e hierarquicamente epimórfica. Estas unidades sofreriam a ação de diversos fatores, estando sujeitas a modificações durante o desenvolvimento embrionário.

O desenvolvimento embrionário segue um processo epigenético, com interação permanente entre fatores genéticos e ambientais. Alterações durante este período podem gerar várias anomalias (OPITZ, 1982).

Para efeito didático esse processo é dividido em 4 etapas: blastogênese, embriogênese, fenogênese e maturação (STAUDT et al., 1994). Deve-se lembrar, porém, que este é um processo dinâmico, podendo algumas etapas co-existirem e, no caso da maturação, até ultrapassar o período gestacional.

O embrião representa, durante a blastogênese, uma unidade conhecida como campo primário de desenvolvimento (OPITZ e GILBERT, 1993). Os eventos principais dessa fase são a formação do mesoderma e da linha média. Em torno dessa última, originam-se todos os processos que garantem uma adequada simetria ao embrião (MARTINEZ-FRIAS, 1995).

O conceito de campo de desenvolvimento, embora fascinante, nem sempre permite diferenciar com precisão a sequência epimórfica dos eventos embrionários. Assim campos muito próximos, porém oriundos de primórdios totalmente diferentes, podem estar envolvidos resultando em anomalias complexas. Um grande exemplo disso é a face, onde qualquer alteração que ocorra no desenvolvimento do mesênquima frontonasal, nos ossos membranosos da abóbada craniana, no condrocrânio, ou nos dois primeiros arcos branquiais, resultará em anomalias cranianas ou craniofaciais das mais diversas (GUION-ALMEIDA, 2000).

Como a face e o sistema nervoso central iniciam sua formação em um período muito próximo e ambos pertencem a um mesmo campo de desenvolvimento (linha média), várias alterações faciais podem ser acompanhadas de anomalias encefálicas (SLAVKIN, 1990).

Vários aspectos novos na gênese dos defeitos de linha média facial podem ser aventados a partir de um conhecimento maior das anomalias cerebrais a eles associadas, bem como de sua apresentação clínica.

A evolução qualitativa nos exames de neuroimagem nos possibilita, hoje, avaliar *in vivo* as anomalias do desenvolvimento do SNC. Técnicas de pós-processamento de imagem associadas ao SPECT permitem a identificação de alterações sutis não identificadas pela Tomografia Computadorizada (TC) ou mesmo pela análise estrutural das imagens de Ressonância Magnética (RM) de 0,5 Tesla (MONTENEGRO et al., 2002).

As anomalias craniofaciais constituem um grupo altamente diverso e complexo que, coletivamente, afeta uma significativa proporção de pessoas no mundo, implicando em alta morbidade e considerável ônus (COHEN et al., 1997; AMERICAN CLEFT PALATE-CRANIOFACIAL ASSOCIATION, 2000; CARINCI et al., 2000). No presente estudo abordaremos uma amostra de pacientes em 03 grupos distintos de anomalias craniofaciais (defeitos de linha média facial com hipertelorismo, síndrome de Saethre-Chotzen e síndrome blefaroqueilodôntica). Estas considerações iniciais são necessárias para se dar uma idéia da complexidade do estudo desses quadros.

2- OBJETIVOS

A partir da avaliação sistemática de 3 grupos de anomalias craniofaciais (DLMFH, SSC e BCD), este trabalho teve por objetivos:

- 1- Avaliar os aspectos neurológicos e identificar as alterações neurofisiológicas.
- 2- Descrever os aspectos de neuroimagem.
- 3- Identificar possíveis alterações perfusionais no sistema nervoso central desses indivíduos.
- 4- Correlacionar aspectos clínicos, neurofisiológicos e de neuroimagem.
- 5- Delinear, quando pertinente, quadros sindrômicos específicos.
- 6- A partir dos dados obtidos, sugerir medidas para diagnóstico precoce, intervenção interdisciplinar e seguimento clínico de longo prazo.

3- CONSIDERAÇÕES GERAIS

3.1- Aspectos da embriologia do sistema nervoso central (SNC), face e crânio

Embriologia do SNC

O desenvolvimento do SNC, da face e do crânio segue um processo epigenético, com interação permanente entre fatores genéticos e ambientais. Em comum, estas estruturas apresentam o início de formação entre a 4ª e 5ª semana, perdurando, no caso da face, até a 14ª semana. No caso do SNC e do crânio, o processo de maturação continua mesmo após o nascimento. Os processos embriológicos são controlados pelos genes de desenvolvimento e, especialmente nessa fase, sofrem influência da família de genes *HOX*, que é a principal reguladora da migração celular a partir da crista neural (THOMPSON, 2001; CONCORDET, 1994). A interrupção de genes que controlam essa migração e (ou) sua inibição são as principais causas de malformações craniofaciais (MOORE e PERSAUD, 2004; PRESCOTT et al., 2001; MARAZITA e MOONEY, 2004).

Para efeito didático, o desenvolvimento do SNC é dividido em quatro etapas: blastogênese (formação do tubo neural), embriogênese (clivagem prosencefálica), fenogênese (proliferação/apoptose e migração neuronal) e maturação (organização cortical em seis camadas e mielinização). Deve-se lembrar, porém, que se trata de um processo dinâmico, podendo algumas etapas co-existirem e, no caso da maturação, até ultrapassar o período gestacional (PINSARD, 1984; STAUDT et al., 1994).

O embrião representa, durante a blastogênese, uma unidade conhecida como campo primário de desenvolvimento (OPITZ, 1982a). Os eventos principais dessa fase são a formação do mesoderma e da linha média. Em torno da linha média, que também é considerada um campo de desenvolvimento, originam-se todos os processos que garantem uma adequada simetria ao embrião (MARTINEZ-FRIAS, 1995).

A neurulação é o processo inicial no desenvolvimento do sistema nervoso central. Vai da formação do tubo neural (figura 1) até o fechamento sequencial deste, com formação dos arcos branquiais e desenvolvimento do complexo craniofacial. A neurulação, migração das células da crista neural, formação dos arcos branquiais e a morfogênese craniofacial são concordantes em termos de desenvolvimento, ou seja,

ocorrem em períodos embriológicos semelhantes e sofrem influência e regulação similares, participando de um mesmo campo de desenvolvimento (linha média) (SLAVKIN, 1990).



Figura 1- As pregas neurais se fundem, formando dois segmentos, responsáveis pela formação do **cérebro** e da **medula espinhal**. (CNS EMBRIOLOGY, 2005)

A formação inicial do complexo craniofacial é determinada por pelo menos três vias. O crescimento cerebral, a região craniofacial formada pelo condrocrânio, e por último, a formação da mandíbula, a partir de células derivadas do primeiro arco branquial e guiadas pela cartilagem de Meckel (OPITZ, 1982b). Em cada uma destas regiões, modelos estruturais são inicialmente formados e, posteriormente, substituídos ou modificados. A forma óssea independe dos modelos condrogênicos transitórios; assim, condrogênese, osteogênese e odontogênese sofrem influência direta de especificações regionais e interações epitélio-mesenquimais (SLAVKIN, 1990).

Sinais de um tipo de tecido influenciam tecidos adjacentes por apresentarem vias de desenvolvimento similares, que seguem ‘regras’ básicas, que controlam o início e a expressão da morfogênese craniofacial ao longo da evolução vertebrada (SLAVKIN, 1990).

Os dois terços superiores do tubo neural darão origem ao encéfalo e o terço inferior, à medula espinhal (figuras 1 e 2). Na 4ª semana, formam-se o prosencéfalo, o mesencéfalo e o rombencéfalo (figuras 3 e 4) (MOORE e PERSAUD, 2004).



Figura 2- No início da quarta semana do desenvolvimento humano, a **região cranial** e **cervical** compreendem mais da metade do comprimento do embrião. (CNS EMBRIOLOGY, 2005)

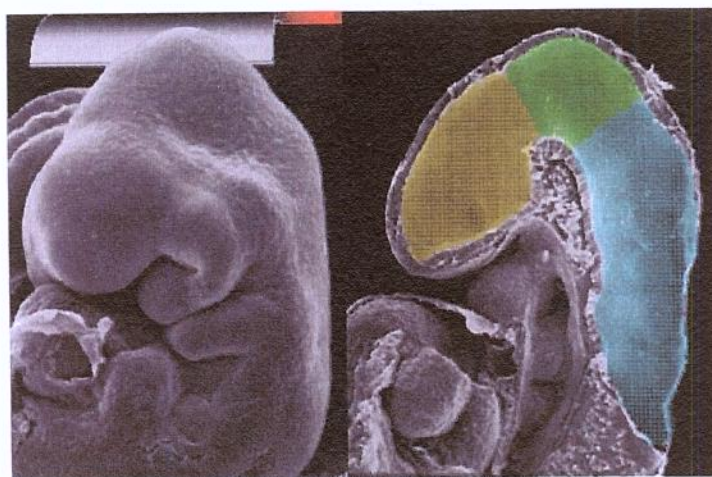


Figura 3- Com um corte sobre o recém fechado tubo neural observa-se o **prosencefalo**, o **mesencefalo** e o **rombencefalo**. (CNS EMBRIOLOGY, 2005)

As partes anterior (telencéfalo) e posterior (diencéfalo) do cérebro anterior contribuem para a formação do 3º ventrículo (figura 4). Nas paredes laterais desse último desenvolvem-se 3 saliências que originarão o epitálamo, o tálamo e o hipotálamo (COWAN, 1979; MOORE e PERSAUD, 2004).

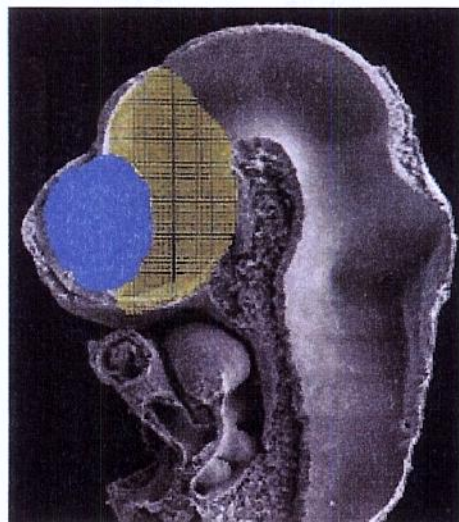


Figura 4- Entre a 5ª e 6ª semana o prosencéfalo se divide em **telencéfalo**, que originará a face e os hemisférios cerebrais e **diencéfalo**, que originará as vesículas ópticas, tálamo e hipotálamo. (CNS EMBRIOLOGY, 2005)

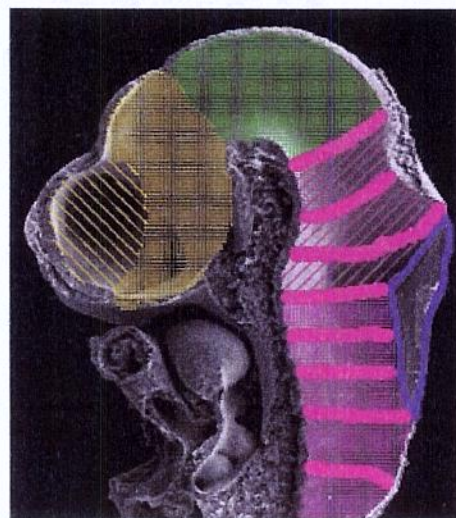


Figura 5- O mesencéfalo não se subdivide, enquanto o rombencéfalo é uma estrutura segmentada em 8 partes (**rombômeros**) e divide-se em:  **metencéfalo** e  **mielencéfalo**. (CNS EMBRIOLOGY, 2005)

A diferenciação rombencefálica (figura 5) e o controle da migração celular a partir dos rombômeros é controlada pelos genes HOX (COULY et al., 1994). O arranjo segmentar do rombencéfalo define a segmentação posterior dos neurônios em camadas e em relação à morfogênese cefálica. Há uma correspondência entre os rombômeros e os arcos branquiais (figura 6) (PALMINI, 1994; THOMPSON, 2001). Células da crista neural dos rombômeros 1 e 2 migram para o 1º arco branquial, as células do 4º rombômero migram para o 2º arco, enquanto as células da crista do 6º e 7º rombômeros migram para o 3º e 4º arcos branquiais.

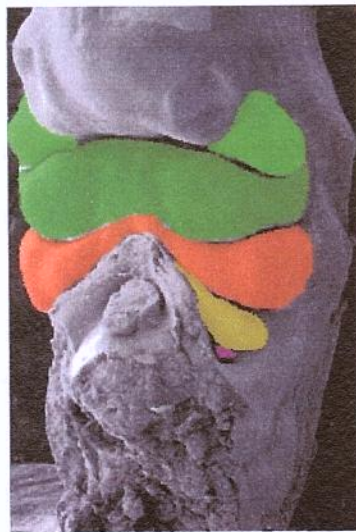


Figura 6- O primeiro, segundo, terceiro e quarto arcos são visíveis externamente. (CNS EMBRIOLOGY, 2005).

A subdivisão evidente na natureza metamérica dos rombômeros, somitômeros, somitos e arcos branquiais cria modelos para o subsequente desenvolvimento facial (SPERBER e MACHIN, 1994)

Na 6ª semana aparecem saliências no assoalho de cada hemisfério (o pallium). O paleopallium, porção próxima ao corpo estriado, está relacionado com a formação do mesencéfalo. O restante do córtex deriva-se do neopallium. À medida que o córtex se diferencia, algumas fibras cruzam para o outro hemisfério. As fibras comissurais ligam áreas correspondentes entre os hemisférios (figura 7).

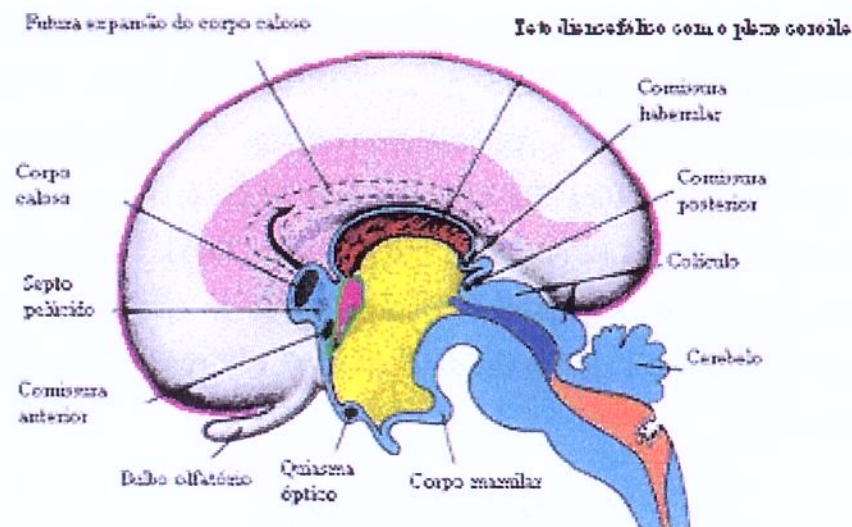


Figura 7- Com a expansão dos **hemisférios**, estes acabam por cobrir o **diencefalo**, **mesencéfalo** e **porção rostral do metencéfalo** (GIFFONI, 2000).

As primeiras comissuras a se formarem conectam as partes filogeneticamente mais antigas do encéfalo e são as comissuras anterior e hipocampal. Esse cruzamento interhemisférico inicia-se por volta da 8ª semana e persiste até a 20ª semana (PANDYA et al., 1971; PIRES-NETO, 1993). O corpo caloso é a principal comissura que conecta áreas neocorticais. Suas primeiras fibras surgem entre a 8ª-17ª semanas (RAKIC e YACOVLEV, 1968).

As paredes do metencéfalo formam a ponte, o cerebelo e a parte superior do 4º ventrículo (figura 8). A ponte serve de ligação entre os córtices cerebral, cerebelar e a medula espinhal. Os neuroblastos das placas alares darão origem aos núcleos pontinos, coclear, vestibular e aos núcleos sensoriais do trigêmio. O cerebelo desenvolve-se a partir das partes dorsais das placas alares, que aumentam e fundem-se na linha média. Neuroblastos da zona intermédia dessas placas migram para a zona marginal originando o córtex cerebelar (COWAN, 1979; MOORE e PERSAUD, 2004; SADLER, 2005).

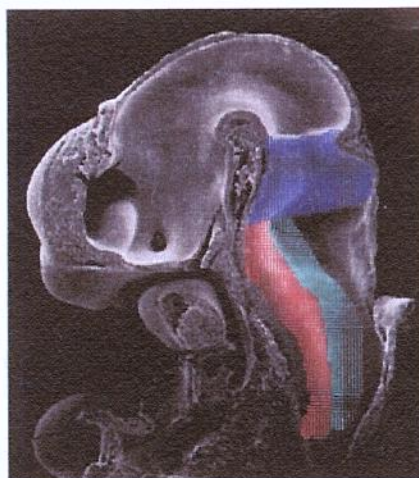


Figura 8- O **metencéfalo** formará o cerebelo e a ponte. Nessa imagem observa-se ainda, em evidência, as placas **alar** e basal do **mielencéfalo** (CNS EMBRIOLOGY, 2005).

A formação do córtex cerebral pode ser dividida em proliferação, migração e organização. A zona periventricular é a principal zona de proliferação celular (BARKOVICH et al., 2001a). Os neurônios pós-mitóticos migram para formar as estruturas corticais. As primeiras células a migrarem formam a pré-placa, acima da zona ventricular. As outras ondas migratórias formarão a placa cortical que, por sua vez, dividirá a pré-placa em zona marginal (camada I do córtex maduro) e subplaca. Ao chegarem à placa, os neurônios organizam-se em camadas. A migração neuronal ocorre, em sua maioria, ao longo das células radiais gliais, com exceção dos interneurônios gabaminérgicos, que apresentam uma migração tangencial, paralela aos ventrículos. Há um padrão “inside-out” de deposição neuronal, podendo neurônios recém chegados à placa cortical ultrapassar os neurônios mais antigos (TORRES e CENDES, 2002). Esse controle sofre influência dos genes HOX e das estruturas segmentares rombencefálicas (rombômeros). Quando os neurônios chegam a sua localização definitiva, estabelecem uma série específica de sinapses pela extensão de neurônios e axônios, caracterizando a fase de organização. O córtex maduro é constituído por um conjunto de seis camadas (MOORE e PERSAUD, 2004), cada uma formada por neurônios especializados.

Quadro 1- Principais estágios do desenvolvimento do SNC e seus distúrbios (FONSECA et al., 2002)

Estágio	Pico de ocorrência (semanas)	Maiores eventos morfológicos no cérebro e cerebelo	Características histopatológicas e principais distúrbios do desenvolvimento
Separação das 3 camadas	2	Placa neural.	Cistos e fístulas.
Neurulação primária.	3-4	Tubo neural, crista neural e derivados. Fechamento do neuroporo anterior 24 d e do posterior 29 d.	Anencefalia, encefalocele, craniorraquisquise, disrafismo espinal, meningocele, MF de Arnold-Chiari, hidrocefalia congênita
Neurulação secundária	4-7	Canalização e diferenciação da medula. Placas cerebelares.	Diastematomelia, mielocistocele, medula presa, Dandy-Walker, hipoplasia cerebelar.
Desenvolvimento do prosencéfalo	5/6-12	Cérebro anterior e foice. Formação e clivagem do prosencéfalo, placódios ópticos e olfatórios. Formação do corpo caloso. Diencefalo. Fusão das placas cerebelares.	Holoprosencefalia, agenesia de corpo caloso, agenesia do septo pelúcido, displasias septo-óptica-hipotalâmica, Dandy-Walker.
Proliferação e diferenciação neuronal e glial	6-8	Proliferação celular nas zonas ventriculares e subventriculares (migração intercinética). Diferenciação precoce dos neuroblastos e glioblastos. Morte celular programada (30-50%) Migração das células de Purkinje e da camada granular externa.	Arquitetura cortical anormal. Neurônios displásicos gigantes aberrantes. Microcefalia, megalencefalias, proliferação anormal nas síndromes neurocutâneas e neoplasias. Displasia cortical focal com células em balão.
Migração	8-20	Migração radial e tangencial seguindo as fibras gliais radiais. Formação da árvore dendrítico das células de Purkinje.	Neurônios imaturos em posição heterotópica ou desorientação neuronal. Lisencefalia-paquigiria (tipos I e II). Heterotopia subcortical nodular em banda ou periventriculares, microgiria. Associada a várias síndromes genéticas e desordens cromossômicas.
Organização	20/24 até anos pós-natal.	Migração tardia (além de 5 meses). Alinhamento, orientação, formação das camadas dos neurônios corticais. Ramificação axonal e dendrítica. Sinaptogênese. Proliferação e diferenciação glial. Monocamada das células de Purkinje. Migração dos grânulos para formar a camada granular interna (na vida pós-natal).	Laminação cortical anormal, gliose e desorientação neuronal, heterotopias microscópicas. Displasias corticais menores (esquizencefalia, polimicrogiria, microdisgenesias). Anormalidades dendrítico-sinápticas (alguns tipos).
Mielinização	24 até 2 anos.		Desmielinização, lesões destrutivas.

Embriologia Facial

O centro de formação facial é o estomódio (figura 9), rodeado pela eminência frontal e por ramos do primeiro arco branquial, que darão origem às proeminências maxilares (formam parte do filtro naso-labial e da porção média do lábio superior, palato secundário, maxila e porções laterais do lábio inferior) e mandibulares (formam mandíbula, lábio inferior e parte inferior da face). Ao conjunto da eminência frontal e dos placóides nasais denominamos proeminência frontonasal (formam frente, nariz e parte do filtro naso-labial e da porção média do lábio superior) (MOORE e PERSAUD, 2004; SADLER, 2005).

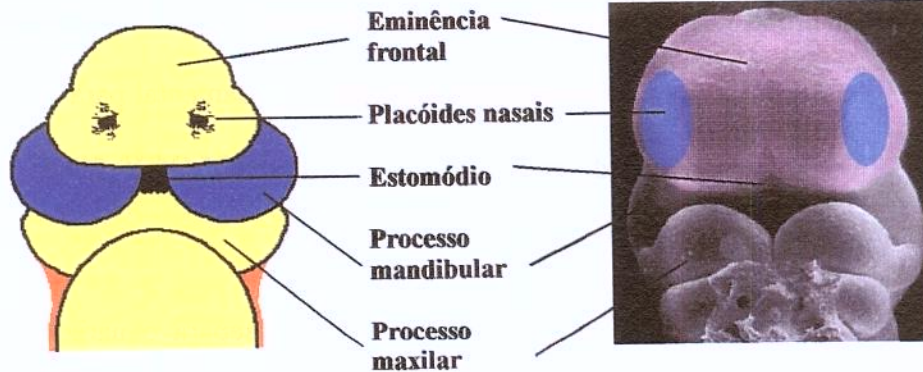


Figura 9- (FACIAL EMBRIOLOGY, 2005).

Os lábios primitivos (figura 10) e as gengivas são formadas por um espessamento ectodérmico, a lâmina labiogengival que se invagina para o mesênquima subjacente. Essa lâmina sofre, então, uma degeneração, formando o sulco labial entre a gengiva e os lábios (SADLER, 2005). As bochechas e lábios são então preenchidos por mesênquima do segundo arco branquial, originando os músculos da mímica facial, que são innervados pelo nervo do segundo arco branquial (facial). O mesênquima do primeiro arco branquial origina os músculos da mastigação, innervados pelo nervo do primeiro arco branquial (Trigêmeo).

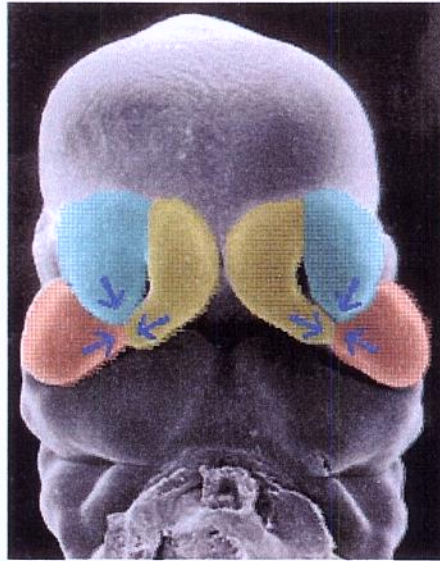


Figura 10- A união das **proeminências nasais mediais** com as **proeminências nasais laterais** e com a **proeminência maxilar** é fundamental para a formação nasal, do lábio superior e do palato. (FACIAL EMBRIOLOGY, 2005)

O fontículo frontal ou fontanela nasofrontal separa o nariz embrionário dos ossos frontais. No período que surge este espaço transitório, um divertículo de *dura mater* estende-se da fossa cranial anterior através do *forame cecum* até a pele (Figura 11). Após um breve contato com esta última ocorre retração deste espaço, os ossos frontais e nasais se fundem e formam a sutura nasofrontal (LOWE et al., 2000).

O arcabouço facial resulta de alterações na posição relativa e na proporção de seus componentes. A proeminência frontal, a migração ocular para a porção central da face, ocorrem como resultado do crescimento encefálico (SADLER, 2005).

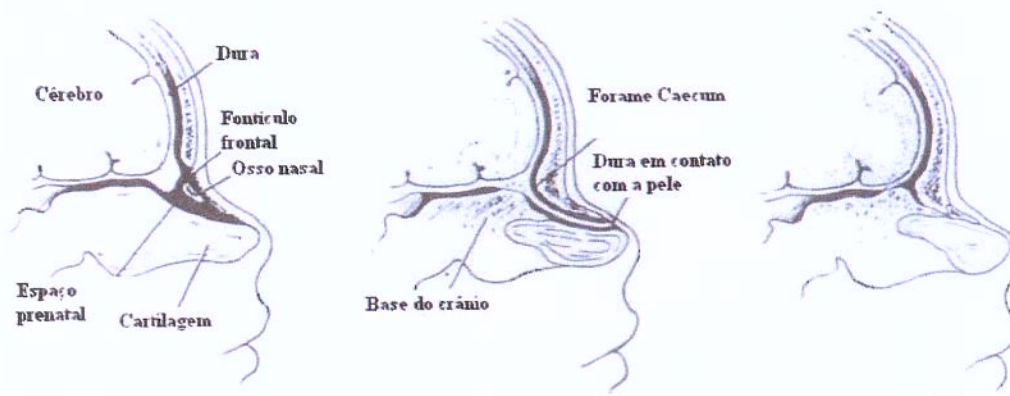


Figura 11- Formação da região nasal (LOWE et al., 2000).

Embriologia do crânio

O crânio desenvolve-se a partir do mesênquima marginal ao encéfalo em desenvolvimento e do mesênquima dos arcos branquiais. É constituído pelo neurocrânio (caixa óssea que envolve o cérebro) cartilaginoso, membranoso e pelo viscerocrânio (esqueleto facial) (MOORE e PERSAUD, 2004).

O neurocrânio cartilaginoso ou condrocrânio é constituído pela base cartilaginosa do crânio, que se forma pela fusão da cartilagem paracordal (formará a base do osso occipital e limites do forâmen magno) e cartilagem hipofisária (formará o corpo do osso esfenóide) e sofrerá ossificação endocondral, formando os ossos da base do crânio, respectivamente os ossos occipitais, basiesfenóides, etmóides e temporais (figura 12) (MOORE e PERSAUD, 2004).

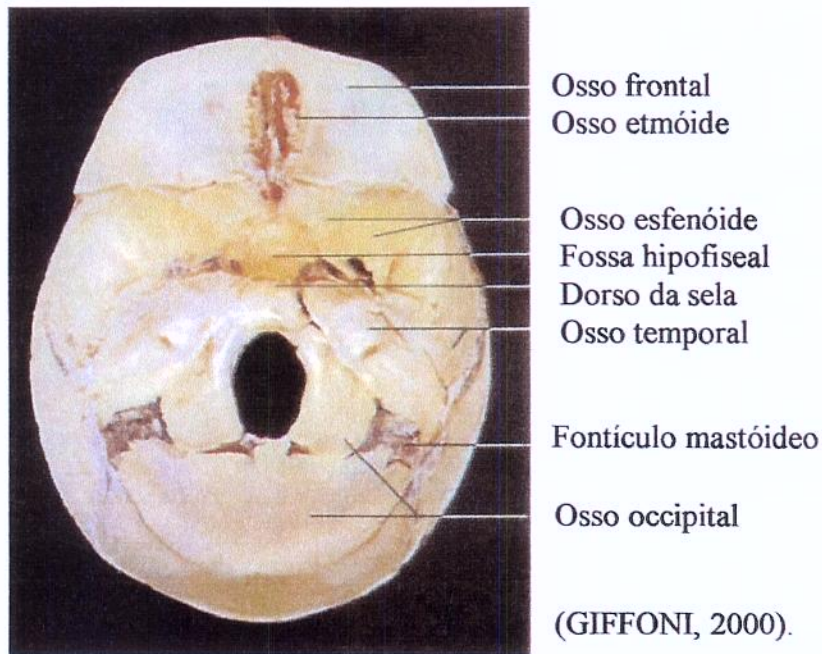


Figura 12

A ossificação intramembranosa ocorre no mesênquima lateral e na porção superior ao encéfalo, formando a calvária. O desenvolvimento desta última difere em muito do da base do crânio, sendo mais complexo, lento e harmônico quanto ao crescimento e fusão do tecido cartilaginoso. Durante a vida fetal, os ossos chatos da calvária estão separados por membranas de tecido conjuntivo denso, que formam articulações fibrosas (suturas), que dependendo de sua posição em relação aos ossos do crânio são nomeadas (figura 13). As suturas contêm células osteogênicas imaturas com rápida capacidade divisória. Uma proporção destas se diferencia em osteoblastos e produz novo osso (WILKIE., 1997; OPPERMAN, 2000). Seis grandes áreas fibrosas denominadas Fontanelas estão presentes onde várias suturas se unem.

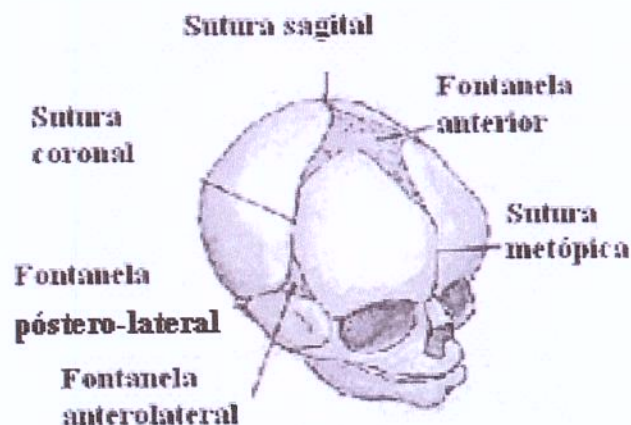


Figura 13- Nomenclatura das suturas cranianas em relação aos ossos do crânio e à posição das mesmas.

Com 18 semanas os ossos mineralizados e as suturas são induzidos ao longo das linhas de aproximação, com deposição de matriz óssea pré-mineralizada (osteóide) ao longo das suturas marginais (MOORE e PERSAUD, 2004). Normalmente a fontanela posterior fecha-se aos três meses e a anterior aos oito meses de idade extra-uterina. O crânio tem um período de máximo crescimento nos primeiros 12 meses de vida extra-uterina e continua crescendo até os 12 anos de idade. A ossificação completa se dá em torno dos 50 anos (MOORE e PERSAUD, 2004).

O viscerocrânio forma o esqueleto da face. A cartilagem do primeiro arco branquial forma os ossos bigorna e martelo, e o segundo arco dá origem ao estribo e ao processo estilóide do osso temporal. As cartilagens do segundo e terceiro arcos branquiais formam o osso hióide.

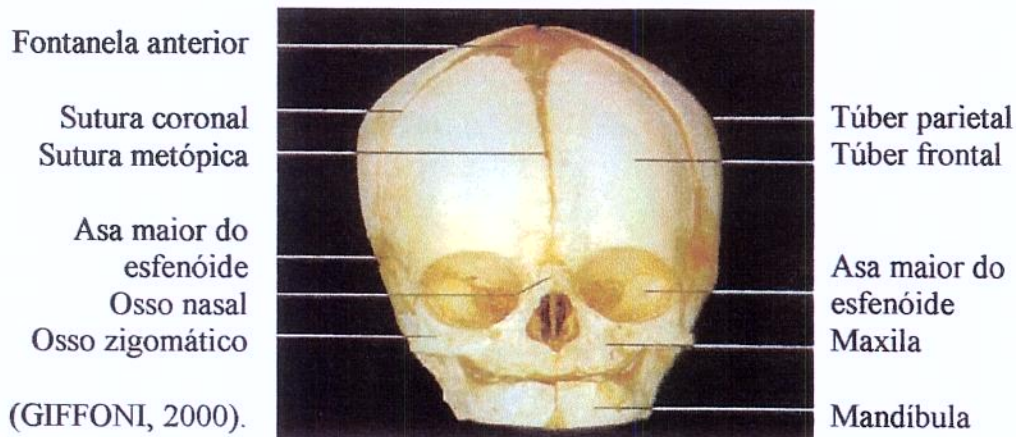


Figura 14

A proeminência maxilar do primeiro arco faríngeo sofre ossificação intramembranosa, formando a porção escamosa do osso temporal, maxilar e zigomático (figura 14). O mesênquima da saliência mandibular se condensa em torno da cartilagem e sofre ossificação intramembranosa para formar a mandíbula (MOORE e PERSAUD, 2004).

A partir do que foi exposto, pode-se observar que os processos embriológicos formadores do sistema nervoso central, face e crânio muitas vezes se sobrepõem, visto ocorrerem em um período semelhante e fazerem parte de um mesmo campo de desenvolvimento durante os períodos iniciais.

Simultaneamente ao desenvolvimento supracitado, diversos outros órgãos e sistemas estão sendo formados no período entre a blastogênese e início da fenogênese. Os eventos principais podem ser observados no quadro 2.

Quadro 2- Eventos que ocorrem entre a 4^a e a 8^a semanas do período embrionário

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

Modificado de LOPES (1995)

3.2- Aspectos genéticos na formação da face, crânio, SNC e suas anomalias

A morfogênese é caracterizada por um extraordinário conservadorismo, com mecanismos básicos que vêm sendo adaptados, repetidamente, a vários propósitos, desde a origem das espécies. Dentre esses mecanismos, destacam-se os genes de desenvolvimento (OPITZ, 1993; OPITZ e GILBERT, 1993).

Apesar de sua relevância clínica, o conhecimento desses genes é incompleto, sendo quase todas as informações, nesse sentido, obtidas através do estudo de organismos como a *Drosophila* (mosca das frutas) e o camundongo.

Numerosos genes de desenvolvimento (homólogos aos descobertos em *Drosophila*) já foram identificados e, em grande parte, os mecanismos de controle gênico da organização espacial do SNC e da face parecem ter sido bem conservados ao longo da evolução. A maioria desses genes tem ‘domínios’ particulares que codificam fatores de transcrição capazes de fixar-se a outros genes e modificar sua regulação (THOMPSON, 2001; DROUIN, 1996; LAURENT, 1996).

Os genes mais estudados nessa área são os HOX, que possuem uma sequência comum (‘homeobox’), codificadora de um homeodomínio responsável pela regulação proteica. Dessa forma, esses genes podem codificar fatores de transcrição e controlar a atividade de outros genes (ex: genes PAX e EUX), porém sofrem influência ambiental (KRUMLAUF et al., 1993). Genes de pesquisa humana têm seu nome escrito em maiúsculo e os de pesquisa animal em minúsculo.

Existem 4 grupos de genes HOX, contendo aproximadamente 10 genes por grupo. Cada gene HOX tem um padrão de expressão específico no embrião, podendo ser detectados a partir do 15º dia de gestação e determinando padrões para a morfogênese e o desenvolvimento (SPERBER e MACHIN, 1994). Estes padrões de expressão estão ligados com a formação dos rombômeros, da crista neural, bem como o desenvolvimento do metencéfalo. Experimentos em camundongos têm demonstrado uma clara ligação entre esses genes na regionalização do metencéfalo e da crista neural (KRUMLAUF et al., 1993).

Muito pouco se conhece sobre os mecanismos que controlam o desenvolvimento dos primórdios faciais e das regiões organizadoras desse desenvolvimento. Estudos de bloqueio em genes contendo homeobox têm observado que

estes controlam o desenvolvimento de várias estruturas. A ausência de expressão dos genes *Hox* na porção anterior do embrião é crucial para o desenvolvimento da face, mandíbulas e prosencéfalo (CREUZET et al., 2002). Assim, os genes que se expressam durante o desenvolvimento facial são fortes candidatos ao controle dos padrões faciais (KRUMLAUF et al., 1993; VIEILLE-GROSJEAN et al., 1997).

Até o momento o que se conhece decorre do estudo de galinhas. VIEILLE-GROSJEAN et al. (1997) legitimaram o uso desses animais, mostrando que o grupo de genes *Hox* é o mesmo durante o desenvolvimento humano. Mutações em vários desses genes podem resultar em defeitos distintos no desenvolvimento facial (VIEILLE-GROSJEAN et al., 1997).

Existem alguns fatores de sinalização que se expressam durante o desenvolvimento facial, os mais conhecidos são o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento transformador (FGT) e as famílias de genes Hedgehog (HH) e Wingless (WNT). Moléculas sinalizadoras como a endotelina um (ET-1), o fator de crescimento derivado da placa (FGDP), o fator de crescimento epidérmico (FGE) e os fatores ligadores de membrana (JAGGED 1 e 2) estão também envolvidas no desenvolvimento facial.

Estudos têm sugerido que a família FGF exerça um controle sobre a diferenciação, sobrevivência e motilidade celular. Vários genes dessa família parecem atuar no desenvolvimento dos primórdios faciais. A grande família FCT inclui o FCT-1, -2 e -3, as proteínas da morfogênese óssea (PMOs), os fatores de crescimento e diferenciação (FCDs), bem como a família das ativinas / inibinas. O gene FCT 3 é especificamente requerido para a fusão das pilares palatinos (SUN et al., 1998; FRANCIS-WEST et al., 1998).

Três genes da família Hedgehog foram identificados em humanos: Sonic hedgehog (SHH), Indian hedgehog (IHH) e Desert hedgehog (DHH). O SHH regula a atuação de outros genes como os GLI (2 e 3) e algumas de suas mutações resultam em holoprosencefalia (HU e HELMS, 1999).

Em mamíferos e aves alguns genes como FGF8 e SHH controlam o crescimento inicial do processo frontonasal (HU e HELMS, 1999; FIRNBERG e NEUBÜSER, 2002). Genes como *Erm*, *Pea3* e *Pax3* são expressos no mesênquima facial e *Erm* e *Pea3* no placóide nasal, sofrendo regulação de sinal pelo *Fgf8*. A região nasal lateral é regulada pelo *Pax7*, que, por sua vez, não sofre controle da família FGF (GOULDING *et al.*, 1991; FIRNBERG e NEUBÜSER, 2002). Segundo HU *et al.* (2002), a justaposição dos domínios do *Fgf8* e *Shh* seria o ponto inicial de crescimento do processo frontonasal. O transplante ectópico desta região desencadeia uma cascata de eventos moleculares que reprograma o desenvolvimento da camada de mesênquima derivado da crista neural que resulta, em aves, na duplicação do bico. A região do processo frontonasal sofre influência, na morfogênese precoce, de um sinal retinóide local que mantém a expressão das moléculas reguladoras. SCHNEIDER *et al.* (2001), usando antagonistas retinóicos, geraram embriões com hipoplasia prosencefálica, olhos fundidos e ausência do processo frontonasal.

A segmentação cortical em camadas sofre influência da segmentação rombomérica que, por sua vez, é controlada por genes regulatórios da família HOX. Outros genes regulam a síntese de neurotransmissores, o contato dos neuroblastos com as fibras radiais gliais, o processo de migração e formação sináptica (PALMINI, 1994).

A família Wingless (Wnt) parece ter vários papéis no desenvolvimento. Em camundongos, o gene *Wnt-1* atua exclusivamente no desenvolvimento do SNC (McMAHON, 1990), enquanto os genes *Wnt-5*, *-10a*, *-10b* e *-11* atuam no desenvolvimento facial (WANG, 1996).

Os fatores de crescimento derivados da placa (FGDP) se expressam na migração da crista neural e no mesênquima facial. Da família paired box, em murinos, o gene *Pax-3* é expresso, no início da neurogênese, nas células mitóticas da zona ventricular, no desenvolvimento da medula espinhal e de algumas regiões do metencéfalo, mesencéfalo e diencéfalo. Esse gene atua, ainda, em conjunto com o *Pax-1*, *-6*, *-7* e *-9*, no desenvolvimento facial (GOULDING *et al.*, 1991).

Um gene que parece estar envolvido na formação facial e que é responsável, no homem, pela displasia septo-óptica é o gene *HESX1*. Em camundongos, mutações nesse gene determinam, em 5% dos animais, ausência ou redução das vesículas telencefálicas, olhos, placóides olfatórios e massa frontonasal (DATTANI *et al.*, 1998).

Vários genes participam da formação da calvária. Antes da formação da sutura, as proteínas TWIST, BMP-4 e 7, FGF-9 e MSX1 e 2 estão envolvidas na sinalização epitélio-mesênquimal no mesênquima sutural, na dura mater e nas frentes osteogênicas de aproximação. Também estão presentes nestas áreas as proteínas FGFR 1, 2 e 3, sendo que a FGFR2 não está presente na sutura e na dura mater. As proteínas TGF- β 1, 2 e 3 estão presentes na dura mater e nas frentes osteogênicas de aproximação, mas ausentes no mesênquima sutural (OPPERMAN, 2000).

RICE et al. (2000) demonstraram a expressão dos genes Twist e Fgfrs na formação das suturas. A proteína Twist foi expressa no mesênquima do primeiro e segundo arcos branquiais e no mesênquima circundante ao olho; bem como na calvária, sendo que no período pós-natal continua a ser expresso nesta última. A FGFR2c foi detectada nos ossos da calvária, principalmente nas frentes osteogênicas e cartilagens cefálicas. A FGFR2b foi expressa nas frentes osteogênicas parietais, no epitélio em desenvolvimento e na pele, incluindo os folículos capilares. A FGFR3 é expressa em várias cartilagens cefálicas, no perióstio cefálico e na frente osteogênica frontal. A FGFR4 está associada ao desenvolvimento muscular facial, porém está ausente nos ossos da calvária ou mesênquima.

RICE et al. (2000) e OPPERMAN (2000) propuseram, a partir de estudos em camundongos, que as FGF inibem o Twist, que tem função de regular negativamente o FGRF, modulando sua atividade. Mutações no gene TWIST levariam a um aumento de expressão dos FGFR, com maturação precoce e consequente fusão de suturas. Segundo RICE et al. (2000) o FGF2 inibiria, ainda o Bsp, um marcador de funcionamento osteoblástico.

Os fatores que regulam positivamente a matriz da sutura são o colágeno tipo I, TGF-P1 e P2, FGFR1, FGFR2 e BSP-I. Já os fatores MSX1, ID, SHH, PTH e FGF-9 regulam a matriz de forma negativa (OPPERMAN, 2000).

As craniossinostoses associadas a mutações nestes fatores (figura 15) podem ocorrer por falta de expressão de um dos alelos (haploinsuficiência) ou pelo excesso de expressão (superexpressão).

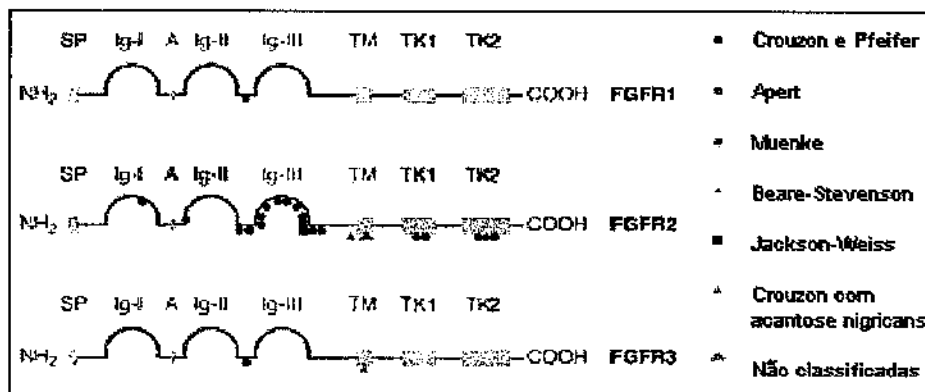


Figura 15- Cada receptor com suas principais mutações e quadros clínicos (COHEN Jr, 2002).

A interrupção nos mecanismos gênicos que orientam o desenvolvimento cortical pode gerar uma malformação. Na fase de proliferação destacam-se as mutações nos genes TSC1 e TSC2, que causam a esclerose tuberosa (TORRES e CENDES, 2002).

A fase de migração é extremamente complexa. Os dados apontam, pelo menos, três estágios principais. O primeiro, pré-migratório, onde a orientação migratória dos neurônios se deve basicamente a um gene (FLN1) que orienta as ondas de migração de diferentes tipos de células. O segundo estágio, a fase migratória propriamente dita, dependente de dois genes diferentes (DCX e LIS I) possibilita a migração dos núcleos celulares a distâncias de até 1000 corpos celulares através do manto cortical e, o terceiro e último, depende de um gene (Dab1) que, através de uma proteína, a reelina, emite um código finalizador de migração e o sinal para que os neurônios liberem-se das células gliais (HOWELL et al., 1997; FOX e WALSH, 1999). No entanto, é mais do que lógico supor que algumas dezenas de outros genes estejam envolvidos e sempre que houver algum fator intrínseco ou extrínseco, que atue na ação destes sinalizadores, como consequência, pode provocar heterotopias. Quando exibem distribuição familiar, as heterotopias nodulares periventriculares têm um padrão de herança ligado ao X-dominante, o gene foi clonado na região Xq28, cujo produto é a filamina (fln1).

No espectro (neuorradiológico) lisencefalia/ heterotopia subcortical em banda (HSB) a lisencefalia pode ser encontrada isolada, secundária à mutação no gene LIS1 (Lo NIGRO et al, 1997), mutações na reelina (RELN) (HONG et al., 2000) ou ligadas à síndrome de Miller-Dieker (REINER et al, 1993). A lisencefalia tipo I pode, ainda, ocorrer em casos familiares, onde alguns membros apresentam HSB decorrente de mutações no gene da doublecortina, o DCX (Xq21-q24). A lisencefalia tipo II está ligada à síndrome de Walker Walburg, distrofia muscular tipo fukuyama e a muscle-eye-brain disease (TORRES e CENDES, 2002).

Na fase de organização, alguns estudos sugerem esquizencefalia associadas a mutações no gene EMX2 (BRUNELLI et al., 1996; FAIELLA et al., 1997). Tais mutações não foram confirmadas por outros autores. (DOBYNS¹, dados não publicados)

3.3- Fatores ambientais

Na gênese das anomalias craniofaciais, além dos fatores genéticos deve-se levar em consideração os fatores ambientais, pois podem alterar a ação dos genes de desenvolvimento.

Existem vários trabalhos experimentais utilizando agentes farmacológicos em cobaias com obtenção de fendas em linha média (DEMYER, 1967; GIROUD et al., 1969; TASSINARI e LONG, 1982; BURK e SADLER, 1983; DARAB et al., 1987). Nesses casos os DLMFH não seria uma malformação, mas, decorrentes de uma disrupção (secundária à interposição de fatores ambientais sobre um embrião normal) (GIL-DA-SILVA-LOPES, 1997).

Em um estudo de 31 pacientes com DLMFH, GIL-DA-SILVA-LOPES (1997) observou que nos casos isolados não parecia haver uma base genética definida. De fato, em alguns casos havia indícios de etiologia ambiental, tais como hipotireoidismo, hiperemese, intoxicação, mioma uterino sintomático, gemelaridade e alcoolismo. JOHNSON et al.

¹DOBYNS, W. B. apud BARKOVICH, A.J.; KUZNIECKY, R.I.; JACKSON, G.D.; GUERRINI, R.; DOBYNS, W.B. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*, 57(12):2168-2178, 2001b.

(1996) descreveram defeitos craniofaciais e de sistema nervoso como encefalocele e hidrocefalia associados ao uso de álcool na gestação.

Vários estudos relatam a ocorrência de determinados eventos pré-natais interferindo na gênese de determinadas malformações corticais (PALMINI et al., 1994; Van BOGAERT et al., 1996). MONTENEGRO et al. (2002), analisando uma série de 76 pacientes com malformações do desenvolvimento cortical (MCD), encontraram associações entre displasias corticais focais, polimicrogiria e esquizecefalias com eventos prenatais.

As anomalias craniofaciais têm grande relevância médica devido à alta morbidade, o ônus econômico e às graves conseqüências anatomofuncionais, para os indivíduos afetados, e psicológicas, tanto para os indivíduos afetados como para suas famílias.

Considerando que existem evidências embriológicas, funcionais, gênicas e ambientais do envolvimento do SNC, crânio e face, é pertinente um estudo detalhado visando caracterizar os aspectos neurológicos neurofuncionais e de neuroimagem nesses grupos de indivíduos.

3.4- Os defeitos de linha média facial com Hipertelorismo isolados e como parte de quadros de anomalias congênicas múltiplas

Os defeitos de linha média facial com hipertelorismo (DLMFH) são um grupo de anomalias raras caracterizados, basicamente, por hipertelorismo ocular e fenda nasal mediana ou lateral (GIL-DA-SILVA-LOPES, 1997; GUION-ALMEIDA, 2000; GIL-DA-SILVA-LOPES e MACIEL-GUERRA, submetido). Podem, ainda, ser observados crânio anterior bífido, ausência de ponta nasal, implantação em "V" dos cabelos na fronte, fissura labial mediana e (ou) fissura labial lateral, fissura palatina e ausência de ponta nasal (DeMYER, 1967; ROSASCO e MASA, 1968; SEDANO et al., 1970; SEDANO e GORLIN, 1988). Podem ser encontrados isoladamente ou associados a quadros de anomalias congênicas múltiplas, com etiologia já descrita ou não (GIL-DA-SILVA-LOPES, 1997, GUION-ALMEIDA, 2000).

Inúmeras denominações já foram utilizadas para este grupo de defeitos congênitos: síndrome da fenda mediana (DeMYER, 1967), síndrome frontonasal (ROSASCO e MASA, 1968), disostose frontonasal (GOLLOP, 1981), seqüência malformativa frontonasal (TORIELLO et al., 1986), displasia frontonasal (SEDANO et al., 1970) e malformação frontonasal (SEDANO e GORLIN, 1988).

Considerações para estas diferentes nomenclaturas devem ser traçadas. O termo síndrome da fenda facial mediana implica em fenda, que pode ou não estar presente. O uso dos termos síndrome ou seqüência, nessa situação também não vão se enquadrar na proposição de termos do grupo internacional de trabalho de nomenclatura em dismorfologia (SPRANGER et al., 1982). O uso da palavra disostose enfatiza os aspectos ósseos sem considerar as anomalias de sistema nervoso central. O termo malformação, que mais se enquadraria até o momento, implica em defeito de campo de desenvolvimento, mas também não torna explícito seus outros aspectos.

A maior parte das anomalias associadas aos DLMFH, tanto na forma isolada como nos quadros sindrômicos, corresponde a defeitos de linha média, sendo considerados por OPITZ (1982a, 1982b) defeitos de campo de desenvolvimento. Daí a nova proposição de nomenclatura como DLMFH, considerando as particularidades citadas e usando um nome descritivo, na tentativa de integrar as observações dos diferentes profissionais de saúde (GIL-DA-SILVA-LOPES e MACIEL-GUERRA, submetido).

Tratam-se de defeitos heterogêneos, tanto clínica como etiologicamente (GUION-ALMEIDA et al., 1996). Em relação a alguns casos isolados, alguns autores consideram não haver uma base genética (SEDANO et al., 1970; SEDANO e GORLIN, 1988; GIL-DA-SILVA-LOPES, 1997; GIL-DA-SILVA-LOPES e MACIEL-GUERRA, submetido). Porém, já foram descritos vários quadros de associação de DLMFH a outras anomalias congênitas, com padrão de transmissão hereditária bem definido (Quadro 2) (GIL-DA-SILVA-LOPES, 1997). Após revisão criteriosa, a recorrência familiar na forma isolada só pôde ser considerada em duas famílias (FRYBURG et al., 1993; NEVIN et al., 1999), não sendo possível distinguir o mecanismo de herança, se autossômico dominante ou ligado ao X (GIL-DA-SILVA-LOPES, 1997; GUION-ALMEIDA, 2000; GIL-DA-SILVA-LOPES e MACIEL-GUERRA, submetido).

Considerando a raridade desses defeitos congênitos, os estudos de grandes casuísticas têm sido limitados e, assim, a patogênese permanece parcialmente desconhecida. Falência na formação da cápsula nasal, alteração na migração das células da crista neural, alteração no suprimento sanguíneo nos processos frontonasais, perda de controle dos genes de desenvolvimento envolvidos no processo de formação facial, fatores teratogênicos e deficiência mesenquimal no plano facial mediano podem estar envolvidos na gênese desse quadro (COHEN Jr et al., 1971; GIL-DA-SILVA-LOPES, 1997).

Sabe-se que não há desvio em relação ao sexo e que a maioria dos casos é esporádica. Não existem estudos sobre a variabilidade racial ou dados globais sobre a prevalência e incidência (GUION-ALMEIDA, 2000; GIL-DA-SILVA-LOPES e MACIEL-GUERRA, submetido).

Quadro 3- Defeitos de linha média facial com hipertelorismo como parte de quadros sindrômicos

DLMFH e sinostose coronal	Herança/ Numeração no OMIM ou Referência
Displasia Craniofrontonasal	LXD (OMIM 304110)
Cranio-oculo-frontonasal	? (GIL-DA-SILVA-LOPES et al., 1997)
DLMFH e anomalias oculares/ auriculares	
Displasia Frontofacionasal	AR (OMIM 229400)
Síndrome Oculauriculofrontonasal	? (OMIM 601452)
Síndrome de Antley- Bixler*	AR (OMIM 207410)
Branquio-oculofacial	AD (OMIM 113620)
Orofaciodigital IX	LXR (OMIM 258865)
DLMFH e anomalias de membros	
Céfalopolissindactilia de Greig	AD (OMIM175700)
Síndrome Acrocalosal*	AR (OMIM 200900)
Displasia Frontonasal Acromélica	AR ? (OMIM 603671)
DLMFH e anomalias genitais	
G/BBB syndrome	AD (OMIM 145410)/LX (OMIM 300000)
Síndrome do Hipertelorismo de Teebi*	AD (OMIM 145420)
DLMFH e anomalias esqueléticas	
Disostose Acrofrontofacionasal tipo I	AR (OMIM 201180)
Disostose Acrofrontofacionasal tipo II	AR (OMIM 239710)
Orofaciodigital tipo II	AR (OMIM 252100)
DLMFH e defeitos cardíacos	
DLMFH, tetralogia de Fallot e baixa estatura	? (DEMOOR et al., 1987)
Sd. Toracoabdominal*	LX (OMIM 313850)
DLMFH e anomalias do SNC	
Síndrome PAI	AD (OMIM 155145)
BPNH/frontonasal dysplasia syndrome	LX? (OMIM 300049)
Cerebrooculonasal	AD (OMIM 605627)
DLMFH e heterotopia nodular periventricular	LX? (GUERRINI e DOBYNS, 1998)
DLMFH, encefalocele, dist. Hipofisários e anomalias de disco óptico e	? (LEES et al., 1998)
S. Sener (DLMFH e dilatação dos espaços de Virchow-Robin)	? (OMIM 606156)
Relatos isolados de DLMFH e ACM	
DLMFH, micromelia, polissindactilia e fraturas	? (CARPENTER e HUNTER, 1982)
DLMFH, hamartoma hipotalâmico, defeitos de linha média	? (HENNECKAN et al., 1986)
DLMFH, RCIU, focomelia de membros superiores, ausência de polegares	? (MEINECKE e PEPER, 1991)
DLMFH, esclerocórnea, sindactilia e genitália ambígua	AR? (MARTINEZ-FRÍAS et al., 1994)
DLMFH, colobomas palpebrais, macrostomia, RM e anomalias de SNC	(GUION-ALMEIDA e RICHIERI-COSTA, 1999)
DLMFHM, displasia cortical, linfedema de mãos e pés	(Gil-da-Silva-Lopes, 2003a)

ACM=anomalias congênicas múltiplas; SNC= sistema nervoso central; RCIU= retardo de crescimento intra-uterino; AD= autossômica dominante; AR= autossômica recessiva; DLMFH: defeitos de linha média facial com hipertelorismo. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. AR= autossômico recessivo; LX= ligado ao X; LXD= ligado ao X dominante; LXR= ligado ao X recessiva; ?= desconhecida; *= já referido como diagnóstico diferencial.

3.5- Alterações neurológicas e radiológicas relacionadas aos DLMFH

Vários relatos, em sua maioria esporádicos, evidenciam anomalias do SNC associados a DLMFH. No quadro 4 observamos um resumo dos principais achados.

O primeiro trabalho onde foram definidas as características clínicas principais do quadro (DeMYER, 1967) já apontava várias malformações no SNC de alguns pacientes, observados por pneumoencefalografia ou *pós-mortem*: encefalocele frontal, mielomeningocele, malformações de Chiari e hidrocefalia.

FONTAINE et al. (1983) publicam 4 casos isolados de DLMFH, destes 3 realizaram avaliação neurorradiológica e todos apresentavam agenesia de corpo caloso e retardamento mental. Para os autores as diferentes apresentações clínicas do quadro seriam decorrentes de uma possível etiologia multifatorial.

Outra alteração no SNC (duplicação hipofisária), associada a DLMFH foi descrita por HORI (1983). Esse autor considerou o quadro como uma anomalia de LM ventral.

A avaliação de oito portadores de DLMFH por tomografia computadorizada de crânio (PASCUAL-CASTROVIEJO et al., 1985) evidenciou lipomas e calcificações de corpo caloso em todos eles. Por outro lado, exames como arteriografia carotídea, pneumoencefalografia e, em alguns casos, eletroencefalograma, não detectaram alterações significativas.

Outro estudo neurorradiológico envolvendo um grupo de onze pacientes com DLMFH (NAIDICH et al., 1988) observou, por meio de tomografia computadorizada (TC) de crânio e, em um deles, por ressonância nuclear magnética (RM), calcificações na foice cerebral em seis pacientes e lipomas inter-hemisféricos em cinco.

Uma grande revisão de literatura sobre os DLMFH (118 pacientes) apontou lipoma de corpo caloso em 44,4%, agenesia de corpo caloso em 40,7%, calcificação cerebral em 33,3%, anomalias ventriculares em 29,6% e encefaloceles em 11,1%. (GUION-ALMEIDA et al., 1996).

Alterações cognitivas e de linguagem foram descritas em 19 pacientes com o quadro (GIACHETTI, 1996). Tais alterações ocorreram, principalmente, no grupo de indivíduos com alterações estruturais em corpo caloso (agenesia/ hipogenesia).

DLMFH associados à heterotopia nodular periventricular bilateral, displasia cortical localizada e retardamento mental moderado foram descritos em dois pacientes (GUERRINI e DOBYNS, 1998). A etiologia desse quadro ainda é desconhecida. Todavia os autores suspeitam de herança ligada ao X, baseados nos estudos de ligação de outras síndromes com heterotopia nodular periventricular.

Outro quadro, descrito em seis pacientes, é a associação de DLMFH, encefalocele esfenotmoidal, anomalias de disco óptico, agenesia parcial ou completa de corpo caloso e distúrbios hipofisários (LEES et al., 1998).

Anomalias nos ossos do crânio/fácie foram descritos em 13/14 pacientes (GIL-DA-SILVA-LOPES, 1997; GIL-DA-SILVA-LOPES e MACIEL-GUERRA, submetido). Esse mesmo estudo apontou anomalias em corpo caloso em 6/16 pacientes (lipoma 2/16, agenesia 1/16, disgenesia 2/16); encefalocele em 2/16 e anomalias complexas de SNC em 1/16. As autoras concluíram que a associação de DLMFH a anomalias envolvendo a linha média reforça a hipótese de um defeito desse campo de desenvolvimento, não parecendo haver uma base genética definida nos casos isolados.

MOHAMMAD et al. (2002) avaliaram por RM dois irmãos com DLMFH, sendo observada a presença de lipomas pericalosais.

A análise angular de corpo caloso por RM em 18 pacientes com DLMFH, de acordo com o modelo de GABRIELLI et al. (1994), demonstrou que, mesmo nos pacientes sem hipoplasia desta estrutura, o corpo caloso encontra-se frontalizado, alterando os ângulos normais de implantação (GIFFONI et al., 2004).

Associação entre DLMF, erro de migração, envolvendo principalmente o lobo frontal e linfedema de mãos e pés foi descrita em uma paciente (GIL-DA-SILVA-LOPES et al., 2003a).

A avaliação cerebelar nos DLMFH por meio de RM observou vermis hipoplásico (8/17), cerebelo no limite inferior da normalidade (5/17) e hipoplasia cerebelar global (3/17). Os autores reforçam que tais achados poderiam explicar a hipotonia, o atraso de fala, o nistagmo, bem como e as alterações de marcha observadas em vários pacientes (GIFFONI, 2000; GIFFONI et al., *in press*).

Embora não existam relatos da utilização do SPECT nessa condição clínica, bem como do uso da RM de alta resolução associada a técnicas de pós-processamento, é possível que aqueles venham a contribuir para completa caracterização do quadro, apontando alterações anatômicas e funcionais em determinadas regiões que poderiam estar ligadas à gênese deste grupo de defeitos congênitos.

Quadro 4- Principais anomalias no SNC associadas a DLMFH

Anomalias em SNC	Primeira descrição
Encefaloceles, Chiari I, hidrocefalia	De Myer, 1967
Agenesia de corpo caloso	Fontaine et al., 1983
Duplicação hipofisária	Hori, 1983
Lipomas, calcificação e hipoplasia de corpo caloso	Pascual-Castroviejo et al., 1985
Calcificações em foice	Naidich, 1988
Anomalias ventriculares	Guion-Almeida et al., 1996
Heterotopia nodular periventricular	Guerrini and Dobyns, 1998
Frontalização de corpo caloso	Giffoni et al., 2004

3.6- Síndrome de Saethre-Chotzen (SSC)

A SSC (ACS III; OMIM 101400) é um quadro de herança autossômica dominante que faz parte do grupo das acrocefalossindactilias, composto ainda pela Síndrome de Pfeiffer (OMIM 101600) e Síndrome de Apert (OMIM 101200).

Tal quadro foi descrito inicialmente pelos médicos SAETHRE² (1931) e CHOTZEN³ (1932) e é caracterizado, basicamente, por anomalias craniais variadas, secundárias a uma craniossinostose (acrocefalia, braquicefalia, plagiocefalia ou trigonocefalia), hipertelorismo ocular, ponte nasal baixa ou proeminente, hipodesenvolvimento de face média e anomalias digitais (sindactilia cutânea, prega palmar transversa única, polegares alargados ou digitiformes, clinodactilia, háluces alargados) (KREIBORG et al., 1972; HOWARD et al., 1997).

Outras características descritas incluem implantação baixa dos cabelos na fronte, hipoplasia maxilar, prognatismo mandibular, orelhas pequenas, dismórficas ou com implantação baixa. Anomalias oculares (blefaroptose, estrabismo, epicanto, estenoses dos ductos lacrimais, perda visual), palato ogival e anomalias dentárias (dentes ausentes, supranumerários ou anômalos), baixa estatura, anormalidades músculo-esqueléticas, defeitos cardíacos e anomalias renais (KOPYSC et al., 1980; REARDON et al., 1994, NASCIMENTO et al., 2004).

Os afetados, de modo geral, têm inteligência normal, entretanto deficiência mental já foi relatada (KOPYSC et al., 1980; HOWARD et al., 1997).

Estudos em pacientes com fenótipo da SSC mapearam seu locus na região cromossômica 7p21-p22 (LEWANDA et al., 1994; WILKIE et al., 1995). Avaliações sequenciais descreveram mutações no gene TWIST (OMIM 601622), localizado na região 7p21, em indivíduos com SSC. Tal gene participa da morfogênese craniofacial e de membros (El GHOUZZI et al., 1997; PAZNEKAS et al., 1998). A utilização do rastreamento do gene TWIST para o diagnóstico da SSC tem encontrado controvérsia entre diferentes autores (El GHOUZZI et al., 1997; El GHOUZZI et al., 1999; El GHOUZZI et al., 2001; NASCIMENTO et al., 2004) e com frequência abaixo da esperada, tornando difícil a correlação genótipo-fenótipo (PAZNEKAS et al., 1998).

²SAETHRE, M. *apud* KREIBORG, S.; PRUZANSKY, S.; PASHAYAN, H. The Saethre-Chotzen Syndrome. *Teratology*, 6: 287-294, 1972.

³CHOTZEN, F. *apud* KREIBORG, S.; PRUZANSKY, S.; PASHAYAN, H. The Saethre-Chotzen Syndrome. *Teratology*, 6: 287-294, 1972.

Em alguns pacientes sem mutação no gene TWIST foram encontradas alterações no gene FGFR2 (OMIM 176943), responsável pelas síndromes de Apert e Pfeiffer, e no gene FGFR3 (OMIM 134934), ambos envolvidos na embriogênese do crânio. Tal fato sugere que este desenvolvimento embriológico dependa de uma rede complexa de interação de controle gênico e suas respectivas proteínas (PASSOS-BUENO et al., 1999; FREITAS et al., in press). As mutações no FGFR envolvem ganho de função, enquanto as do TWIST provocam haploinsuficiência.

A avaliação de 10 pacientes com SSC evidenciou cognição abaixo da média esperada (6/10). Na avaliação percepto-motora 2/10, apresentaram sinais sugestivos de disfunção cerebral (ARDUINO-MEIRELLES, submetido).

Apesar desses recentes indícios, até o momento não foi realizado nenhum estudo de neuroimagem utilizando ressonância magnética em indivíduos com SSC.

3.7- Síndrome Blefaroqueilodôntica (BCD)

A BCD é um quadro autossômico dominante, com expressividade variável, o que, às vezes, pode prejudicar ou retardar o diagnóstico.

O primeiro relato, realizado por ELSCHNIG⁴, data de 1912 e descreve a associação entre ectrópio, hipertelorismo, pálpebras rebaixadas, fenda labial e palatina.

Com o passar do tempo, anomalias dentárias começaram a ser observadas em associação ao quadro (oligodontia, dentes cônicos ou em forma de coroa) (ALLANSON e MCGILLIVRAY, 1985; GUION-ALMEIDA et al., 1998; GIL-DA-SILVA-LOPES et al., 2003). Outras características incluem distíquia de pálpebra superior, lagofalmo, anquilobléfaro, euribléfaro (GUION-ALMEIDA et al., 1998; GIL-DA-SILVA-LOPES et al., 2003) e anomalias anorretais (GORLIN et al., 1996; GIL-DA-SILVA-LOPES et al., 2003).

⁴ELSCHNIG, A. *apud* ALLANSON, J.E.; MCGILLIVRAY, B.C. Familial clefting syndrome with ectropion and dental anomaly without limb anomalies. *Clin Genet*, 27: 426-429, 1985.

Mutações nos genes p63 e IRF6 foram sugeridas como candidatas a BCD (GIL-DA-SILVA-LOPES et al., 2003).

Trata-se de quadro raro, não havendo estudos sobre sua incidência, aspectos neurológicos e de neuroimagem

4- MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudados 31 indivíduos com diferentes anomalias craniofaciais (17 com DLMFH, 10 com síndrome de Saethre–Chotzen e 4 com síndrome blefaroqueilodôntica), atendidas no ambulatório de Anomalias Craniofaciais da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de 2001 a 2004.

Trata-se de um trabalho conjunto entre o Departamento de Genética Médica, Serviços de Radiologia, Neurofisiologia e Medicina Nuclear e o Laboratório de Neuroimagem do HC-UNICAMP.

4.1- Avaliação clínica

a) Avaliação Dismorfológica:

Os indivíduos foram avaliados por dois geneticistas clínicos com ficha padronizada de coleta de dados e investigados de acordo com a rotina dismorfológica padrão (AASE, 1990). Foi realizado exame de cariótipo por meio de cultura de linfócitos obtida por técnica padrão (bandamento G), utilizada no Laboratório de Citogenética Humana do Departamento de Genética Médica da FCM.

b) Avaliação Neurológica:

Exame Neurológico Tradicional (ENT) - composto de avaliação do formato do crânio, perímetro cefálico, estado de consciência, movimentação, equilíbrio, coordenação, sensibilidade, esfínteres, nervos cranianos; sinais meníngeos, de acordo com a normatização do Departamento de Neurologia da FCM/UNICAMP. Este exame é um instrumento que averigua a integridade das funções do SNC (Anexos). Considera-se como alteração (de acordo com a idade) a anormalidade de respostas nas provas propostas e, como padrão normal, a realização de todas as provas (DIAMENT e CYPEL, 2005).

Exame Neurológico Evolutivo, Versão Abreviada (ENEVA) - Realizado nas crianças em idade pré-escolar (três a sete anos). Utilizado para se obter um perfil neurológico dos sujeitos, avalia a fala, dominância lateral, equilíbrio estático, equilíbrio dinâmico, coordenação apendicular e tronco-membros, persistência motora, sensibilidade e gnosias (Anexos). Consideram-se alterados os pacientes com atraso em duas ou mais áreas pesquisadas e normais, aqueles sem atrasos (LEFÈVRE, 1972; BACHIEGA, 1979).

4.2- Ressonância magnética

Os exames foram realizados no setor de Ressonância Magnética do Serviço de Radiologia do HC-UNICAMP.

Após pelo menos oito horas de jejum e desprovidos de objetos metálicos, os pacientes eram conduzidos à sala do exame e posicionados em decúbito dorsal, com a linha média da cabeça alinhada com o plano sagital do aparelho e imobilizando-a com faixas de velcro. O exame teve duração média de 60 minutos. Os pacientes pouco colaborativos foram submetidos a procedimento anestésico utilizando-se hidrato de cloral a 10%, via oral, na dose de 30 a 50 mg/kg de peso em dose única, podendo ter sido repetido até três vezes, ou midazolam, via endovenosa, na dose de 0,15 mg/kg de peso em dose única. Durante a obtenção das imagens, os pacientes sedados foram monitorados por oximetria.

As imagens foram obtidas num aparelho Elscint Prestige (Haifa, Israel) 2.0 tesla, incluindo a aquisição de imagens pelo seguinte protocolo (BASTOS et al., 1999):

- a) Plano sagital T1 *spin echo*, cortes com espessura de 6 mm, tempo de repetição (TR)= 430 ms e tempo de eco (TE)= 12 ms.
- b) Plano coronal T1 com recuperação inversa (IR), cortes com espessura de 3 mm, angulação de 200°, TR= 2800-3000ms, TE= 14ms, tempo de inversão(TI)= 840ms, matriz 130 x 256, campo de visão(FOV)= 16 x 18 cm.
- c) Plano coronal T2 *fast spin echo*, cortes com espessura de 3 a 4 mm, angulação de 120°, TR= 4800ms, TE= 129 ms, matriz 252 x 320, FOV= 18 x 18 cm.
- d) Plano axial, paralelo ao eixo longo do hipocampo, com gradiente T1 *spin echo*, cortes com espessura de 3 mm, angulação de 70°, TR= 200 ms, TE= 5 ms, matriz= 180 x 232, FOV= 22 x 22 cm.
- e) Plano axial T2 fast spin echo, com cortes de 4 mm, angulação de 120°, TR= 6800 ms, TE= 129 ms, matriz= 252 x 328, FOV= 21 x 23 cm.
- f) Volumétrica (3D) T1 GRE, com aquisição no plano sagital com reconstrução multiplanar de 3 mm, angulação de 35°, TR= 22 ms, TE= 9 ms, matriz 256 x 220, FOV= 23x 25 cm.

Posteriormente, as imagens foram transferidas para o equipamento de revelação fotográfica, sendo impressas em filmes de raios-X Kodak X-OMAT e reveladas em processadora de filmes de raio- X.

Após a obtenção das imagens por meio da Ressonância Magnética, foi utilizada a reformatação multiplanar como técnica de pós- processamento. Tal artifício permite a visualização de uma mesma região em diferentes planos, simultaneamente. Usou-se o software Omnipro (Elsint Prestige, Haifa, Israel), que permite uma rápida reconstrução das imagens obtidas, em qualquer plano. A interpretação dos resultados foi feita por análise visual direta das imagens por dois médicos especialistas de serviços independentes. Discordância quanto à presença ou ausência de alterações foram resolvidas por consenso.

4.3- Exame de cintilografia de perfusão sanguínea cerebral (SPECT)

O SPECT foi realizado no Serviço de Medicina Nuclear do HC-UNICAMP, que conta com anestesia para os casos onde a sedação é necessária.

Utilizou-se o radiofármaco hexametilpropilaminóxima marcado com Tecnécio 99 (Tc99m-HMPAO ou Ceretec®) por via endovenosa. Os pacientes permaneciam em repouso, sem estímulos luminosos ou sonoros por 15 minutos. Após esse período, era injetado o radiofármaco, permanecendo o paciente mais 10 minutos em repouso e, em seguida, iniciava-se a aquisição das imagens.

As dosagens de contraste radioativo seguiram as normas da legislação proposta pela sociedade de Energia Atômica e Sociedade Internacional de Radiofármacos.

Os exames foram adquiridos em uma gama-câmara de cintilação computadorizada com colimador fan-beam (de alta resolutividade). Foram adquiridas 60 imagens em matriz 64 x 64, a intervalos de 6°, totalizando 360°. Posteriormente, as imagens foram normalizadas após a aplicação de filtro Metz e correção de atenuação e, a seguir, reconstituídas nos planos transversal, sagital, coronal, temporal e em três dimensões, obedecendo a linha de orientação supra-órbito-meatal (DEVOUS, 1989).

Durante o exame, os pacientes permaneciam deitados, estando o colimador posicionado a uma distância média de 3 cm para obtenção das imagens. O tempo total dos exames foi de 60 min.

A interpretação dos resultados foi feita por análise visual das imagens reconstituídas por dois médicos especialistas do serviço. A quantificação do fluxo sanguíneo cerebral regional foi obtida através de cálculos computadorizados, considerando a relação entre a quantidade de radiação existente nas regiões cerebrais, cerebelares e no tronco cerebral. As regiões quantificadas foram determinadas por região anatômica, ou seja, lobo frontal (regiões inferior, média e superior), lobo temporal (regiões inferior, média e superior), lobo parietal, área visual, giro do cíngulo e gânglios da base, além de especificação hemisférica (direita ou esquerda).

4.4- Eletroencefalografia

O traçado foi obtido com o paciente em vigília e em sono ou com os olhos fechados. Foram usadas, como provas de ativação, a hiperventilação e a fotoestimulação intermitente nas frequências de 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 20 e 30 Hz, sendo os pais ou responsáveis legais orientados a, na noite anterior ao exame, realizar privação de sono nos pacientes. Os pacientes pouco colaborativos foram sedados com hidrato de cloral a 10%, via oral, na dose de 30 a 50 mg/kg de peso em dose única, podendo ser repetido até 3 vezes. Os pacientes eram, então, colocados em salas com baixa luminosidade e baixo nível de ruídos.

A colocação dos eletrodos de superfície seguiu o padrão internacional do sistema 10-20 (JASPER, 1958; AEEGS, 1986) e a nomenclatura dos mesmos seguiu a preconizada pela Sociedade Americana de Eletroencefalografia (AEEGS, 1991). Os traçados foram obtidos em aparelhos de 14 canais Neurofax® (Nikon-Kohden, Japão) ou de 16 canais Berger® (Berger, Brasil) usando filtro de frequência de 70 Hz, sensibilidade de 10 AV/mm, numa constante de tempo de 0,3 e velocidade de 30 mm/s. A duração média do traçado foi de 30 minutos.

A análise dos registros eletroencefalográficos consistiu na interpretação visual pela descrição do traçado seguindo a sistemática de LÜDERS e LESSER (1987).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-Unicamp (no. 448/02), CONEP: 7016. Os indivíduos estudados, ou seus responsáveis, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos).

5- INTRODUÇÃO AOS CAPÍTULOS

As condições clínicas aqui apresentadas têm em comum dano no arcabouço craniofacial. A ideia de que cada região embrionária corresponde como uma unidade formadora foi desenvolvida por Opitz, na década de 70, com base no estudo de diversas áreas da biologia e, enfocando os erros de morfogênese. OPITZ (1979, 1982) chamou tais unidades de campos de desenvolvimento. Estas seriam representadas por áreas embrionárias onde o desenvolvimento de estruturas complexas e apropriadas para cada região, seria determinado e controlado de uma maneira espacialmente coordenada, temporalmente sincronizada e hierarquicamente epimórfica. Estas unidades estariam expostas à ação dos mais diferentes fatores e, com isto, sujeitas às alterações durante o desenvolvimento embrionário, especialmente no período crítico da blastogênese. Estas alterações podem ocorrer apenas dentro de um campo de desenvolvimento resultando em defeitos monotópicos ou em sítios diferentes resultando em defeitos politópicos.

Em toda a introdução procurou esclarecer-se uma interrelação entre as anomalias craniofaciais e o SNC. A seguir, serão apresentados em três capítulos os resultados obtidos por meio da metodologia definida pelo grupo de pesquisadores do Ambulatório de Dismorfologia Craniofacial e Laboratório de Neuroimagem, ambos do HC- Unicamp.

No capítulo um, serão abordados os defeitos de linha média facial com hipertelorismo, sua avaliação de neuroimagem, neurofisiológica e de SPECT e, partindo dessa avaliação, a descrição de dois quadros clínicos ainda não relatados na literatura.

O capítulo dois é dedicado a avaliação neurológica e de neuroimagem na síndrome de Saethre-Chotzen. Trata-se de avaliação inédita até o momento, não há nenhuma avaliação neurorradiológica do quadro até o presente momento, a maioria dos estudos utiliza apenas a tomografia com reconstrução tridimensional para programação de intervenção cirúrgica, não realizando a investigação do parênquima cerebral.

No terceiro capítulo será apresentada a avaliação neurológica e de neuroimagem de uma família com síndrome blefaroqueilodôntica. Este também é um relato inédito.

Os resultados e a discussão pertinente a cada quadro serão apresentados nos artigos e, após os capítulos será realizada uma discussão geral sobre os trabalhos e suas conclusões.

5.1- CAPÍTULO 1

***Defeitos de linha média facial
com hipertelorismo e contribuição à
caracterização de quadros dismórficos***

Malformations of cortical development in individuals with midline facial defects with ocular hypertelorism

Silvyo David Araújo Giffoni, MD¹; Fernando Cendes, MD, PhD²; Marcelo Valente, MD, PhD³; Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes, MD, PhD¹

1. Department of Medical Genetics, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil.
2. Department of Neurology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil.
3. Department of Radiology, Instituto da Criança, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo-SP, Brazil.

Address correspondence and reprint request to Dr. Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes.

Departamento de Genética Médica. FCM/ UNICAMP. CP: 6111. CEP: 13084-971. Campinas, SP – Brasil. Fone: 55-19-3788-8907. Fax: 55-19-3788-8909.

E-mail: vlopes@fcm.unicamp.br

This article will be submitted to BRAIN

ABSTRACT

We studied the clinical, neuroimaging and neurophysiological aspects of 17 patients with midline facial defects with ocular hypertelorism (MFDH). Protocol of investigation included a semi-structured questionnaire about family history, gestational, neonatal and postnatal development, dysmorphological and neurological evaluation. All patients had high resolution MRI with multiplanar reconstruction (MPR) and routine electroencephalograms (EEG). Neurological evaluation showed abnormalities in cranial shape (100%), muscular tonus (94%), motor coordination (58%) and equilibrium (35%). MRI showed central nervous system (CNS) alterations in all patients, which included commissural alterations (94%), malformations of cortical development (58%), disturbances of neural tube closure (42%), and posterior fossa anomalies (35%). EEGs showed epileptiform activity in 35% and background abnormalities in 29% patients. This study clearly demonstrated the presence of structural and functional neurological alterations related to MFDH. Therefore, the CNS anomalies can not be considered incidental findings, but an intrinsic part of this condition. These findings would provide basis for futures investigations on MFDH and should also be considered during planning of rehabilitation treatment.

Key words: *frontonasal dysplasia, hypertelorism, midline cleft, central nervous system, cortical malformations*

INTRODUCTION

Midline Facial Defects with Hypertelorism (MFDH) is a rare group of disorders, characterized basically by hypertelorism and some degree of bifid nose. Widow's peak, *cranium bifidum occultum*, cleft lip and palate have also been described (Sedano et al., 1988). Clinical and etiological heterogeneity have been recognized since the first review (DeMyer, 1967). Some CNS anomalies like frontal encephalocele, Chiari malformation, and *corpus callosum* anomalies were previously described (DeMyer, 1967; Naidich, 1988)

Based upon dysmorphological terminology, MFDH would represent a developmental field defect (Opitz, 1982). Therefore, these malformations could happen isolatedly or in association with other congenital defects (Sedano and Gorlin, 1988). Some authors consider that there is no genetic basis in sporadic cases (Sedano *et al.*, 1970; Sedano and Gorlin, 1988; Gil-da-Silva-Lopes and Maciel-Guerra, submitted). However, there are many MFDH syndromes associated with a defined inheritance pattern (Gil-da-Silva-Lopes, 1997).

The pathogenesis of these defects is still incompletely understood (Gil-da-Silva-Lopes & Maciel-Guerra, submitted). Some classifications were elaborated, in the attempt of looking for a better comprehension of MFDH, but all of them end up being incomplete (DeMyer, 1967; Sedano *et al.*, 1970; Tessier, 1976).

This condition has received many synonyms over the years and the most used is frontonasal dysplasia (Sedano and Gorlin, 1988). Recently, the term Midline Facial Defects with Ocular Hypertelorism was proposed (Gil da Silva Lopes and Maciel-Guerra, submitted), which seems to be appropriated for the current knowledge and the integration of several specialities that follow this condition.

The MFDH diagnosis is very difficult in view of the rarity and heterogeneity. Thus, ethnic variability, incidence or prevalence could not be established.

There are few studies involving MFDH and MRI. In 1988, Naidich described one child with MFDH and interhemispheric lipoma. Guerrini and Dobyns (1998) described 2 patients with MFDH, ventricular nodular heterotopy and mental retardation; X- linked was suspected. Lees *et al.* (1998) described 6 patients with MFDH, sphenoethmoidal

encephalocele, optic disc anomalies and corpus callosum alterations. Two siblings with MFDH and pericalosal lipomas were described by Alzoum et al. (2002). Gil-da-Silva-Lopes et al (2004) described one case of MFDH, neuronal migration error and lymphoedema of limbs. Giffoni *et al.* (2004) described corpus callosum anteriorization in this patients.

The propose of this study was to analyse the CNS spectrum of brain malformations in a group of 17 individuals with MFDH.

PATIENTS AND METHODS

This study was conducted at the tertiary hospital of the State University of Campinas. It was approved by our medical school ethics committee. All patients agreed to participate in this study and signed an informed consent document. We studied 17 patients (7M:10F), with ages ranged from 2 years to 31 years, previously evaluated by 2 clinical geneticists. The criterion of inclusion was frontonasal anomalies in accordance with van der Meulen (1983) morphogenetic classification. A isolated frontonasal malformation were detected in 8 patients and multiple congenital anomalies (MCA) associated with frontonasal malformation, in 9. Cromosomal analysis with GTG banding were performed in all patients.

We used a semi-structured questionnaire to ask patients and their families about the medical history, prenatal and neonatal events and development history. All the individuals were evaluated by the same Neurologist using the traditional neurological exam. The children between 3 and 7 years were appraised, still with the Evolutive Neurological Exam, Abbreviated Version (ENEAV) (Bachiega, 1979). Magnetic resonance imaging (MRI) was performed for the neuroradiological assessment and electroencephalogram (EEG) for neurophysiological evaluation. For small children or non-collaborative patients, the exams were conducted using sedatives according to the norms of ACEP (American College of Emergency Physicians, 1994).

MRI was performed using a 2-T scanner (Elscent Prestige, Haifa, Israel), with T1- and T2-weighted acquisitions in three orthogonal planes. MRI acquisition parameters were: a) sagittal T1 spin-echo, 6 mm thick (TR= 430, TE= 12) for optimal

orientation of the subsequent images; b) coronal T1 inversion recovery (IR), 3 mm thick (flip angle=200°, TR=2700, TE= 14, TI=840, matrix=130 x 256, FOV=16 x 18 cm); c) coronal T2-weighted "fast spin-echo" (FSE) dual echo, 3 mm thick (flip angle=160°, TR=4800, TE=108/18, matrix=256 x 256, FOV=22 x 22 cm); d) axial images parallel to the long axis of the hippocampus; T1 gradient echo (GRE), 3mm thick (flip angle=70°, TR= 200, TE= 5, matrix=180 x 232, FOV=22 x 22 cm); e) axial FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), 4mm thick (flip angle=110°, TR=10099, TE=90, matrix=250 x 250, FOV=24 x 234 cm); f) volumetric (3D) T1 GRE, acquired in the sagittal plane for multiplanar reconstruction, 1mm thick (flip angle=35°, TR=22, TE=9, matrix=256 x 220, FOV=23 x 25 cm). Data were transferred, and post-processing was performed using a high-end graphics workstation (O2, Silicon Graphics, Mountain View, CA). Multiplanar reconstructions (MPR) was performed using Omnipro software (Elscent prestige, Haifa, Israel), which allowed a reconstruction of MRI in any plane. Both T1- and T2-weighted images were loaded in the workstation to assist the detection of abnormalities.

MRIs were individually evaluated by 2 skilled neuroradiologists. The interpretation of the results was primarily made by visual analysis. Disagreements were resolved by consensus. Findings were classified according to the nomenclature used by Barkovich et al. (2001, 2002) for malformations of cortical development and cerebellar malformations (table 1). Frontal anteriorization was considered as the presence of significative (larger than 1/3 of the inner orbital distance) frontal cortex among the orbits.

EEG recordings were performed using the International 10-20 system for electrode placement (American Electroencephalographic Society - AEEGS, 1986). The exam was obtained in a 14 channels analog or in a 32 channels digital EEG recorder (Nihon Koden®) using a frequency filter of 70 Hz, sensibility of 10 AV/mm, time constant of 0,3 and velocity of 30 mm/s. The duration of recording was 30 minutes. EEG analysis consisted in a visual interpretation and systematic description, by board certified electroencephalographers.

RESULTS

Among 17 individuals (7M:10F) the sex ratio did not deviate significantly from 1:1

Family history and prenatal events:

We detected a familial recurrence involving 2 generations: Patient 1 was daughter of patient 3.

Patient 13 was born to uncles of first degree parents.

Uterine hemorrhage occurred in patients 2, 8 and 15; high blood pressure was mentioned in patients 11 and 12. Uterine myoma in patient 15, fall in the 1st quarter of gestation in cases 6, 11 and 12. No history of prenatal injury was identified in the others patients.

Neurodevelopmental history:

Only patients 8, 13, 15 and 16 had a normal development, the others had a development delay (5 and 6 light; 1, 2, 9, 10, 12 and 14 mild; 4, 7, 11 and 17 serious). Speech disturbances were mentioned by 10/17 (1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 15, and 17).

Chromosomal analysis:

Karyotype with GTG banding was performed in all 17 patients and was normal in 15/17 individuals. Patient 2 showed 46,XX,inv(9) and Patient 16 46,XY,add(22)(p13).

EEG results:

EEG was normal in 11 patients and abnormal in patients 4, 6, 11 and 13, showing epileptiform discharges and abnormal background. Patients 15 and 17 had abnormal (slow) background activity.

Neuroimaging findings:

Clinical characteristics, neurological, neuroradiological and EEG evaluation are presented in table 2.

MRI demonstrates CNS anomalies in all 17 patients. The most common abnormality was frontal anteriorization (100%) followed by commissural alterations (16/17), we emphasize that findings were representative of every embryological and fetal developmental stage.

DISCUSSION

More frequently than other previously reported, in this series we found brain abnormalities in all of our MFDH patients. This fact could be partially explained by the use of a high resolution MRI and detailed multiplanar reconstruction in order to analyze patients. Therefore, the CNS anomalies can not be considered incidental findings, but an intrinsic part of this condition. Possible reasons for, unlike all previous works did not mention this data were the rarity of this condition; the great number of operated patients (with metallic clips), what limited the MRI evaluation; and to the fact of most of the works have used CT that are not so sensitive to evidence some of the alterations founded.

MFDH is a developmental field defect (Martinez-Frias, 1995) caused by inadequate development of the nasal capsule (Sedano et al., 1970). It is usually a sporadic malformation (Guion-Almeida, 2000; Gil-da-Silva-Lopes and Maciel-Guerra, submitted).

All facial primordia are derived of neural crests cells (Finberg and Neubüser, 2002) and face and CNS are concordant in development terms, thus some processes that affect the facial formation could also be accompanied by cerebral alterations.

Some authors suggested that the natural MFDH evolution is dependent upon the severity of the defect (Sleurs et al, 2004), but this relationship were not verified by our group (data unpublished).

Although most patients have normal intelligence, mental retardation may be present in 12% of cases without associated central nervous system (CNS) abnormalities, and in up to 50% of the cases with agenesis of the corpus callosum (Guion-Almeida et al., 1996).

The chromosomal assessment showed a 9 inversion on case 2 and karyotype 46,XY, add(22)(p13) on case 16. Chromosomal abnormalities associated with MFDH are very rare but there are 2 reports involving 22 chromosome (Fryns et al., 1993, Stratton and Payne, 1997). Pericentric inversion of chromosome 9 is such a common occurrence that some cytogeneticists would consider them as normal variants. (Teo et al., 1995), but there are controversies in the literature, where we found associated with subfertility (Teo et al., 1995), schizophrenia (Kunugi et al., 1999), cancer (Yasuhara et al., 2005) and abnormal clinical conditions (Stanojevic et al., 2000).

Although gestational intercurrents occurred only in 35% of the cases, they are important because all of them could be a possible causal factor in malformations of cortical development (MCD) (Montenegro et al; 2002).

The neurological evaluation showed cranial alterations in all patients, with prevalence of dolichocephaly (70%) and frontal bone defect (29%). Others authors (Guion-Almeida et al., 1996; Gil-da-Silva-Lopes and Maciel-Guerra, submitted) described craniofacial anomalies associated with MFDH. Both dolichocephaly and frontal osseous defect could be explained by the developmental failure of the nasal capsule. Other observed signs were hypotonia (94%), incoordination (59%), imbalance (35%) and hypoacusia (29%).

MRI evaluation with multiplanar reconstruction demonstrated CNS anomalies in all patients. Variations of normality are also observed in all, with predominance of frontal anteriorization (100%), as suggested by Gabrielli et al. (1993) and confirmed by our group using angular analysis of corpus callosum (Giffoni et al., 2004).

Neural tube and hindbrain defect were observed in 41% of the patients, predominating frontal encephalocele or ventriculocele (23%).

Comissural anomalies were presented in 94%. 35% of these comissural anomalies were also associated with MCD and/or posterior malformations; as well as in 23% of the cases, they were still associated with defects of neural tube.

Commissural anomalies were observed, corpus callosum were the most common (53% hypogenetic; 17% agenesis), following by hippocampal formation and commissure compromising (41%). Callosal dysgenesis may be considered in three distinct categories (Barkovich et al., 2002): callosal agenesis, hypogenesis and hypoplasia. In callosal agenesis, the corpus callosum is completely absent. In callosal hypogenesis, the corpus callosum is variably formed. Callosal hypoplasia refers to a corpus callosum that is completely formed but focally or generally small in size; this usually occurs in the setting of cerebral cortical dysgenesis, with poor development and/or abnormal myelination of crossing callosal fibers. Characteristic features of agenesis or hypogenesis of the corpus callosum include: the presence of Probst bundles, representing the uncrossed callosal fibers running parallel to the interhemispheric fissure in the medial walls of the lateral ventricles;

colpocephaly, abnormal dilatation of the ventricular atria and occipital horns; and a high-riding third ventricle opening into the interhemispheric fissure or an interhemispheric "cyst" (Barkovich, 2002). Some works pointed more than 45% of cases with agenesis of the corpus callosum (DeMyer, 1967; Naidich et al., 1988; Guion-Almeida et al., 1996). We believe these cases were, in reality, corpus callosum hypogenesis classify how agenesis because the similar characteristics presented by both in CT scans. Inter-hemispherical lipomas, also described by many authors (Pascual-Castroviejo et al., 1985; Naidich et al., 1988; Guion-Almeida et al., 1996; Meguid, 1993) were not observed in this sample.

70% of the patients had more than one cortical malformation consistent with defects occurring at more than one developmental stage. The most frequent association is the nodular heterotopia with complex schizencephaly-polymicrogyria (29%). Similar data were obtained in epileptic patients (Valente et al., submitted). The MCD were observed in 59% of the cases and in this sample of MFDH, they never occur isolated. Only one case (16) presented commissural and posterior fossa alterations without MCD. Some patients presented more than one malformation, occurring at different stages of the embryonic process.

With MPR we could observe alterations not visualized previously with the simple MRI techniques and that they were described, previously, as normal (cases 1, 8, 12, 14 and 16) as: a small frontal encephalocele, gyri and hindbrain alterations. This technique of post processing adds to the neuroimaging evaluation of CNS anomalies by improving the lesion diagnosis and location.

Alterations here founded are frequently associated with epilepsy, although our sample only presented 5 epileptic patients. Our alterations in EEG collaborated with this findings. Only one patient without epilepsy presented abnormal EEG (slow background activity), in the other ones, the exam was normal, in spite of the presented CNS anomalies. We found epileptiform disturbance in 29% of the patients, 12% with subependymal nodular heterotopy and 17% with subependymal and subcortical heterotopy. Epilepsy is frequently seen in patients with MCD and a characteristic EEG pattern consisting of rhythmic epileptiform activity (Montenegro et al., 2002).

According to Slavkin (1990), the CNS and face are concordant in development terms. In this way, the association of facial and CNS anomalies, reinforces the developmental field defect theory. We propose, here, that it does not exist isolated cases of MFDH and that the cerebral anomalies would be a constant in this condition. These multiple anomalies could be explained by a variable genetic predisposition associated to environmental factors that would disrupt the process of facial and CNS formation in a similar ontogenetic phase.

CONCLUSION

We demonstrated the presence of structural and functional neurological abnormalities related to MFDH and so, brain anomalies cannot be considered occasional discoveries, but an intrinsic part of this picture. It would provide basis for future investigations on MFDH and should be considered during the rehabilitation and treatment planning.

REFERENCES

- Alzoum MA, Alorainy IA, Al Husain M, Al Ruhaimi K. Multiple pericallosal lipomas in two siblings with frontonasal dysplasia. *Am J Neuroradiol* 2002;23(4):730-731.
- American College of Emergency Physicians. Pediatric analgesia and sedation. *Ann emerg Med* 1994; 23: 237-250.
- Bachiega MCM. Exame Neurológico Evolutivo da criança normal de 3 a 7 anos de idade; contribuição para a avaliação da fidedignidade das provas. São Paulo. Brasil. 1979 (Master Monograph - Universidade de São Paulo).
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001; 57(12):2168-2178.

Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB. Radiologic classification of malformations of cortical development. *Curr Opin Neurol* 2001;14(2): 145-149.

Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. *Brain Dev* 2002; 24(1):2-12.

DeMyer W. The median cleft face syndrome. Differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip, and palate. *Neurology* 1967; 17(10):961-971.

Firnberg N, Neubuser A. FGF signaling regulates expression of Tbx2, Erm, Pea3, and Pax3 in the early nasal region. *Dev Biol* 2002; 247(2):237-50.

Fryns JP, Kleczkowska A, van den Berghe H. Frontonasal malformation and reciprocal translocation t(15;22)(q22;q13). *Clin Genet* 1993; 44(1):46-47.

Gabrielli O, Salvolini U, Bonifazi V, Ciferri L, Lanza R, Rossi R, Coppa GV, Giorgi PL. Morphological studies of the corpus callosum by MRI in children with malformative syndromes. *Neuroradiology* 1993; 35(2):109-112.

Giffoni SD, Goncalves VM, Zanardi VA, Lopes VL. Angular analysis of corpus callosum in 18 patients with frontonasal dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2A):195-198

Gil-da-Silva-Lopes VL. Malformação frontonasal: estudo genético clínico de 31 pacientes não portadores de quadros sindrômicos já definidos. Campinas, Brasil. 1997. (Master Monograph – Universidade Estadual de Campinas)

Gil-da-Silva-Lopes VL, Lopes VL, Guion-Almeida ML, Giffoni SDA. Frontonasal dysplasia, neuronal migration error and lymphoedema of limbs. *Clin Dysmorphol* 2004; 13(1):35-37.

Gil-da-Silva-Lopes VL & Maciel-Guerra. A Clinical Study of 31 individuals with Midline Facial Defects with Hypertelorism (MFDH) and a guideline for follow-up. *Cleft Palate Craniofac J.* (submitted)

Guerrini R, Dobyns WB. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and frontonasal malformation. *Neurology* 1998; 51(2):499-503.

- Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Saavedra D, Cohen MM Jr. Frontonasal dysplasia: analysis of 21 cases and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25(2):91-97.
- Guion-Almeida ML. Hipertelorismo e defeitos de linha média facial estudo genético-clínico de uma amostra de pacientes. Campinas. Brasil, 2000 [Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)]
- Kunugi H, Lee KB, Nanko S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res* 1999; 40(1): 43-47.
- Martinez-Frías M.L. Primary midline developmental field I. *Am J Med Genet* 1995; 56: 374-381.
- Meguid NA. Frontonasal dysplasia, lipoma of the corpus callosum and tetralogy of Fallot. *Clin Genet* 1993; 44(2):95-97.
- Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 2002; 59(7):1147-1153.
- Montenegro MAS. Malformações do Desenvolvimento cortical: contribuição dos fatores genéticos e ambientais para sua etiologia, aspectos clínicos e de neuroimagem. Campinas. Brasil, 2002 [Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)]
- Naidich TP, Osborn RE, Bauer B, Naidich MJ. Median cleft face syndrome: MR and CT data from 11 children. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12(1):57-64.
- Nevin NC, Leonard AG, Jones B. Frontonasal dysostosis in two successive generations. *Am J Med Genet* 1999; 87(3):251-253.
- Opitz JM. The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr* 1982, 101: 805-809.
- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Perez-Higueras A. Fronto-nasal dysplasia and lipoma of the corpus callosum. *Eur J Pediatr* 1985; 144(1):66-71.
- Sedano HO, Cohen MM Jr, Jirasek J, Gorlin RJ. Frontonasal dysplasia. *J Pediatr* 1970; 76(6):906-913.

- Sedano HO, Gorlin RJ. Frontonasal malformation as a field defect and in syndromic associations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65(6):704-710.
- Slavkin HC. Regulatory issues during early craniofacial development: a summary. *Cleft Palate J* 1990; 27: 101-109.
- Sleurs E, Goncalves LF, Johnson A, Espinoza J, Devers P, Chaiworapongsa T, Romero R. First-trimester three-dimensional ultrasonographic findings in a fetus with frontonasal malformation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 16(3):187-197.
- Stanojevic M, Stipoljev F, Koprcina B, Kurjak A (2000). Oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) spectrum associated with pericentric inversion 9: coincidental findings or etiologic factor? *J Craniofac Genet Dev Biol* 20(3):150-154.
- Stratton RF, Payne RM. Frontonasal malformation with tetralogy of Fallot associated with a submicroscopic deletion of 22q11. *Am J Med Genet* 1997; 69(3):287-289.
- Tessier P. Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Maxillofac Surg* 1976; 4(2):69-92.
- Teo SH, Tan M, Knight L, Yeo SH, Ng I (1995). Pericentric inversion 9-incidence and clinical significance. *Ann Acad Med Singapore* 24(2):302-304.
- Torres FR, Lopes-Cendes I. Aspectos genéticos das Malformações do Desenvolvimento Cortical. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2002; 8(3): 163-170.
- Valente KD, Leite CC, Valente M. Association of malformations of cortical Development occurring at different stages of the embryonic process. (submitted).
- van der Meulen JC, Mazzola R, Vermey-Keers C, Stricker M, Raphael B. A morphogenetic classification of craniofacial malformations. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71(4):560-572.
- Yasuhara T, Okamoto A, Kitagawa T, Nikaido T, Yoshimura T, Yanaihara N, Takakura S, Tanaka T, Ochiai K, Ohtake Y (2005). FGF7-like gene is associated with pericentric inversion of chromosome 9, and FGF7 is involved in the development of ovarian cancer. *Int J Oncol* 26(5):1209-1216.

Table 1- Summary of distribution of CNS anomalies in 17 patients with MFDH

Neural tube and hindbrain defects (7/17)	
Encephalocele – ventriculocele (4)	
Chiari I anomaly– (2)	
Chiari II anomaly – (1)	
Posterior Fossa Anomalies (6/17)	
Cerebellar	
Focal Hypoplasia (Barkovich's IA)	
Vermian (3)	
Hemispheric (1)	
Generalized Hypoplasia (Barkovich's IB) (4)	
With enlarged 4th ventricle, Dandy-Walker continuum (3)	
Cerebellar Dysplasia (Barkovich's Type II) (2)	
Dura Matter and CSF spaces	
Mega Magna Cisterna (3)	
Tentorium Cerebelli insertion	
Higher (3)	
Lower (2)	
Comissural Alterations (16/17)	
Corpus callosum (12/17)	
Agenesis (3)	
Hypogenesis (9)	
Septi agenesis (3/17)	
Anterior comissure (1/17)	
Hippocampal (7/17)	
Bilateral (3)	
Unilateral (3)	
Axis orientation (3)	
Thalamic comissure (2/17)	
Anomalous inter-hemispherical comissures (1/17)	
Alterations of hypothalamohypophysial axis (4/17)	
Malformation of cortical development (MCD) (10/17)	
MCD due to abnormal neuronal migration	
Subcortical band heterotopias (3)	
Multifocal mixed heterotopia (5)	
Pachygyria (1)	
Marginal glioneural heterotopia (2)	
MCD due to abnormal cortical organization	
Polymicrogyria and Schizencephaly (5)	
Bilateral polymicrogyria (3)	
Schizencephaly and mixed schizencephaly/PMG (2)	
Asymmetrical Polymicrogyria (3)	
Focal cortical dysplasia (FCD) (2)	
MCD - not otherwise classified (6)	
Anatomical Notes	
Frontal anteriorization (17)	
Brachycephaly (1)	
Anterior and posterior Clinoidal pneumatization (2)	
Enlarged perivascular spaces (2)	

Legend numbers in parentheses indicate the number of involved patients.

Table 2- Results of clinical, neuroimage and electrophysiologic evaluation in MFDH patients

Patient number	Gender	Age (years)	Clinical Diagnosis	Facial involvement	Neurologic Evaluation	MRI findings with MPR	EEG
1	F	7	MFDH with familial recurrence, mild mental retardation, hypoplasia of great lips, anal anteriorization	Biparietal retraction, epicanthus, hypertelorism, bifid of nose tip, high palate	Dolicocephaly, hypotonia, incoordination	Frontal lobe anteriorization, enlarged talamic comisure	normal
2	F	6	MFDH, ectrdactily; 46, XX, inv(9)	Median frontal depression, alar hypoplasia, microretrognathism	Dolicocephaly, hypotonia, incoordination	frontal lobe anteriorization, cortical and subcortical atrophy, ventricular enlargement, callosal agenesis (Probst bundles, colpocephaly), hypoplasia of R cerebellar hemisphere, frontal ventriculocele, focal nodular heterotopy (superior frontal gyri), small hypophyseal volume, marked clinoid pneumatization.	normal
3	F	31	MFDH with familial recurrence, implantation in V of the hair in the forehead, enlarged nasal bridge, congenital dislocation of R hip	Biparietal retraction, hypertelorism, bifid of nose tip, high palate	Biparietal retraction, hypotonia,	frontal lobe anteriorization, sellar enlargement.	normal
4	F	10	MFDH, serious mental retardation, epilepsy, bifid cranium, bifid nose, hypoplasia of great lips, anal anteriorization	Biparietal retraction, hypertelorism, bifid nose, strait palate	Biparietal retraction, hypotonia, incoordination, gait with enlarged base, epilepsy	frontal lobe anteriorization, megacisternamagna with cerebellar atrophy, dilatation of L lateral ventricle, partial agenesis of corpus callosum, bilateral nodular heterotopy on temporal lobe (subependymal and subcortical), bilateral hippocampal malformation, gyral anomaly adjacent to a large heterotopic mass, high insertion of tentorium cerebelli and torcular Herophili.	Epileptiform disturbance on bitemporal regions, background disturbance

Patient number	Gender	Age (years)	Clinical Diagnosis	Facial involvement	Neurologic Evaluation	MRI findings with MPR	EEG
5	F	2	MFDH	Median frontal depression, hypertelorism, bifid nose,	Median frontal osseous failure, hypotonia,	frontal lobe anteriorization, thin corpus callosum, polymicrogyria (perisylvian, R fronto-parietal and L frontal)	normal
6	F	6	MFDH, neuronal migration errors and lymphoedema of limbs	Prominent frontal, hypertelorism, enlarged nose tip, high and strait palate	Dolicocephaly, hypotonia, median frontal osseous failure, incoordination, gait with enlarged base, status epilepticus	frontal lobe anteriorization, frontal aspect of the lateral ventricles asymmetric, rounded L hippocampal formation, frontal pole focal cortical dysplasia, polymicrogyria (bilateral frontal), corpus calosum hypogenesis, frontal ventriculocoele, unusual frontal interhemispheric non-commissural bridges	Epileptiform disturbance on left fronto-centro-temporal region, background disturbance
7	F	8	MFDH, light mental deficiency, implantation in V of the hair in the forehead, ocular colobomata, enlarged nasal bridge,	Bitemporal retraction, epicanthus, left iris coloboma, hypertelorism, enlarged nose tip	Dolicocephaly, hypotonia, incoordination, imbalance	frontal lobe anteriorization, callosal agenesis (dolicocephaly, Probst bundles, abnormal cingulum gyri), cavum septum pellucidum agenesis, rounded hippocampal formation with verticalization of the axis.	normal
8	F	5	MFDH, ocular colobomata	Prominent frontal, epicanthus, hypertelorism, nose median sulcus, high palate	Dolicocephaly, hypotonia	Frontal cephalocoele, frontal lobe anteriorization with poor gyration	normal
9	M	4	Oculoauriculofrontonasal spectrum	Telecanthus, hypertelorism, bifid of nose tip, microretrognathism, median labial cleft	Dolicocephaly, incoordination, right hypoacusis	frontal lobe anteriorization, lateral ventricles dilatation, rounded hippocampus with verticalized axis	normal
10	M	5	MFDH and median labial cleft	Telecanthus, hypertelorism, hypoplastic nose tip,	Dolicocephaly, hypotonia	frontal lobe anteriorization, sphenoidal ventriculocoele, callosal hypoplasia, agenesis of septum pellucidum, fornix separation, anterior commissure deviated for R, alteration, pituitary gland not visualized	normal

Patient number	Gender	Age (years)	Clinical Diagnosis	Facial involvement	Neurologic Evaluation	MRI findings with MPR	EEG
11	M	12	MFDH	hypertelorism, bifid nose,	Dolicocephaly, median frontal osseous failure, hypotonia, incoordination, imbalance, right hypoacusis, epilepsy	frontal lobe anteriorization, Chiari II, callosal hypogenesis, cerebellar vermis agenesis, poor cerebellar foliation, IIIth and IVth ventricle enlargement, IVth ventricle and magna cisternae communication (Dandy-Walker variant), periventricular heterotopia, rounded hippocampus with verticalized axis, high tentorial insertion	Epileptiform disturbance on left temporal region, background disturbance
12	F	17	MFDH	hypertelorism, nose median sulcus, high palate	Dolicocephaly, median frontal osseous failure, hypotonia	frontal lobe anteriorization, Chiari I, sagittal suture diastasis	normal
13	M	13	MFDH	Bitemporal retraction, median frontal depression, epicanthus, hypertelorism, bifid of nose tip,	Frontal skull depression, hypotonia, bilateral hypoacusis, epilepsy	frontal lobe anteriorization, callosal dysgenesis, subependymal and cortico- subcortical extensive nodular heterotopia (L frontal, temporal and occipital), heterotopia in the L medial temporal lobe, deforming hippocampus and amygdala, L frontotemporal and occipital polymicrogyria, L hemisphere hypoplasia with poor gyration, low insertion of tentorium, L poor cerebellar foliation, closed lip schizencephaly on the right parietal region	Epileptiform disturbance on right hemisphere with frontal predominance, background disturbance
14	M	13	MFDH	hypertelorism, nose median sulcus,	Dolicocephaly, right facial palsy, amaurosis	frontal lobe anteriorization, corpus callosum hypoplasia	normal

Patient number	Gender	Age (years)	Clinical Diagnosis	Facial involvement	Neurologic Evaluation	MRI findings with MPR	EEG
15	M	13	MFDH	Prominent glabella, hypertelorism, bifid of nose tip, high palate	Braquicephaly, hypotonia, incoordination, imbalance	frontal lobe anteriorization, low insertion of tentorium, corpus callosum hypogenesis, bilateral periventricular nodular heterotopy, R frontal and occipital polymicrogyria, braquicephaly, anterior clinoid pneumatization, enlargement of perivascular spaces, R hippocampal hypotrophy	normal
16	M	30	MFDH; 46, XY, add (22p13)	Median frontal depression, hypertelorism, enlarged nose tip	Dolicocephaly, hypotonia, bilateral hypoacusis	frontal lobe anteriorization, splenium corpus callosum hypoplasia, high tentorial insertion	normal
17	F	8	MFDH, serious mental retardation, epilepsy, hypoplasia of great lips, anal anteriorization	Hypertelorism, absent nose tip	Dolicocephaly, hypotonia, incoordination, flaccid tetraparesis, bilateral hypoacusis, epilepsy.	frontal lobe anteriorization, Dandy-Walker anomaly, agenesis of corpus callosum (Probst bundles, colpocephaly), cavum septum pellucidum agenesis, megacisternamagna, inferior cerebellar vermis hypoplasia, dilated IIIth ventricle, Chiari II anomaly, bilateral periventricular nodular heterotopia, bilateral discontinuous laminar cortex, band heterotopia, pachygyria bilateral in medial and basal frontal lobes	background disturbance

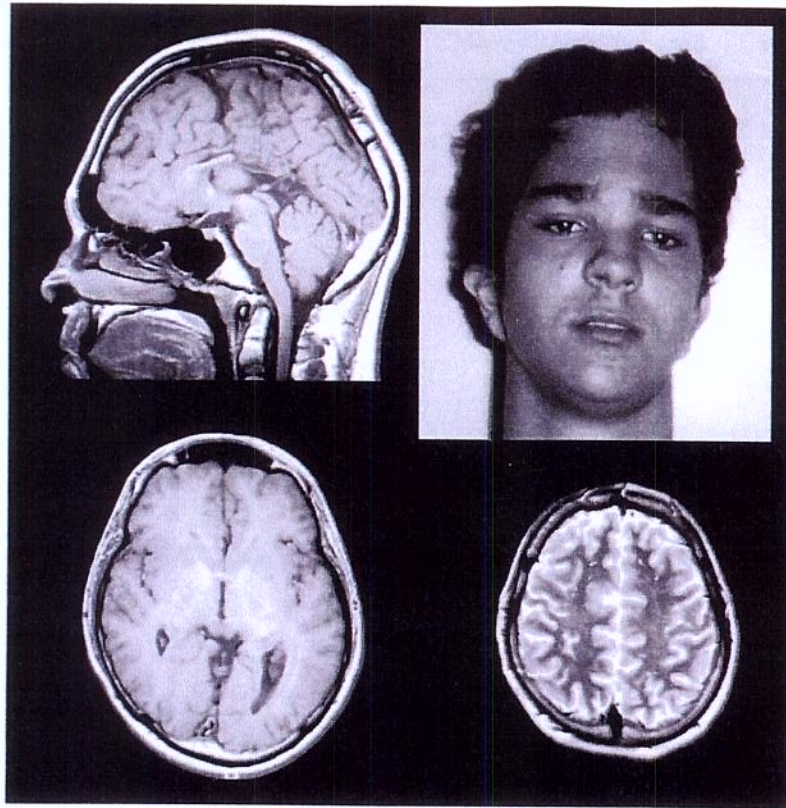


Figure 1- Face of patient 15. MRI shows low insertion of tentorium, corpus calosum hypogenesis, bilateral periventricular nodular heterotopy, left frontal and occipital polymicrogyria.

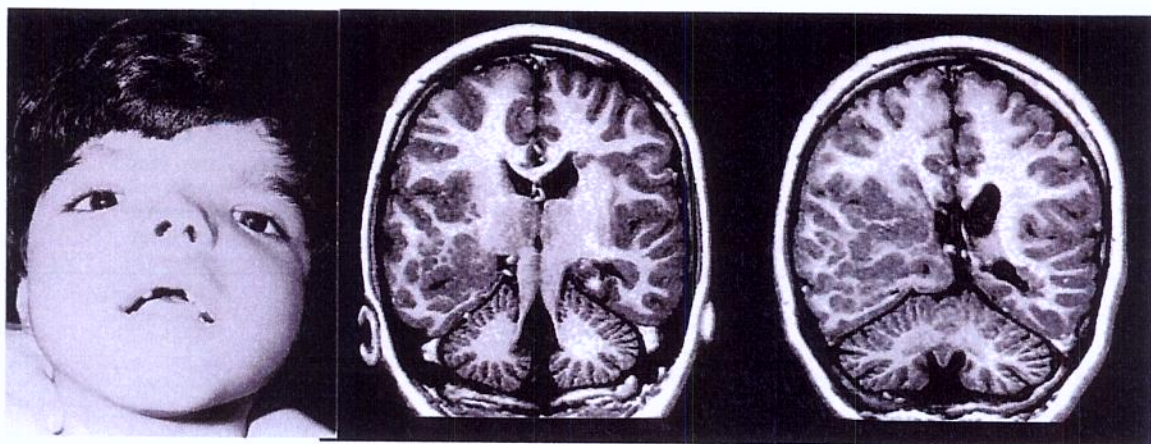


Figure 2- Face of patient 4. MRI shows a megacisternamagna, cerebellar atrophy, dilatation of left lateral ventricle, bilateral nodular periventricular heterotopy, large subcortical heterotopia in right temporo-parietal regions.

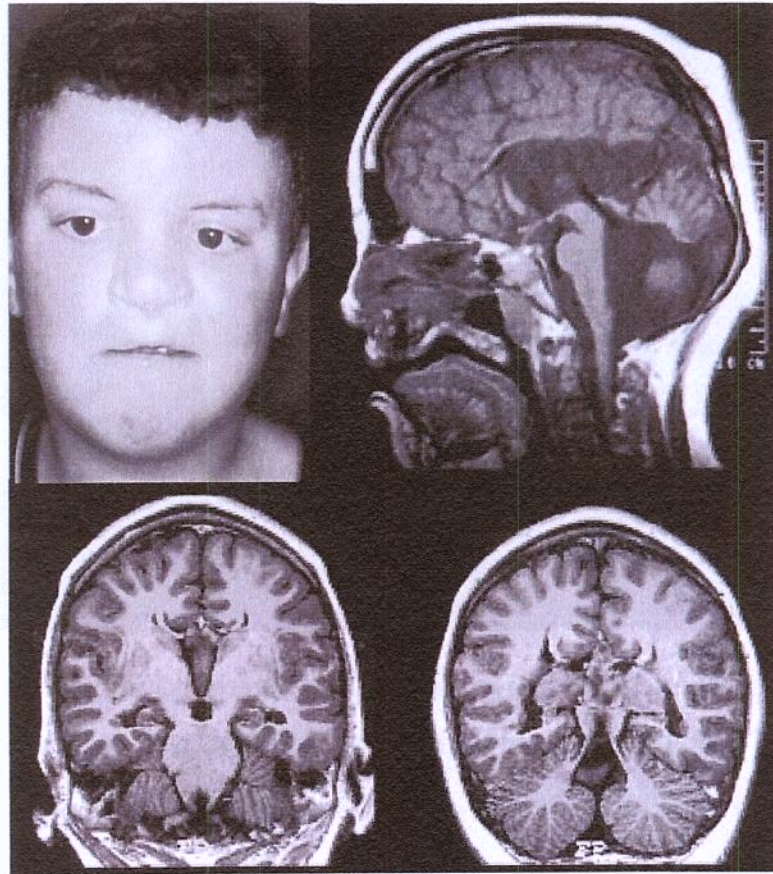


Figure 3- Face of patient 11. MRI shows corpus callosum hypogenesis, cerebellar vermis agenesis, cerebellar lamination dysplasia, 3th and 4th ventricle enlargement, 4th ventricle and magna cisternae communication, Probst's bands, Dandy-Walker variant, periventricular heterotopia, rounded hippocampi with verticalized axis, hypoplastic adenohypophysis, high insertion of tentorium

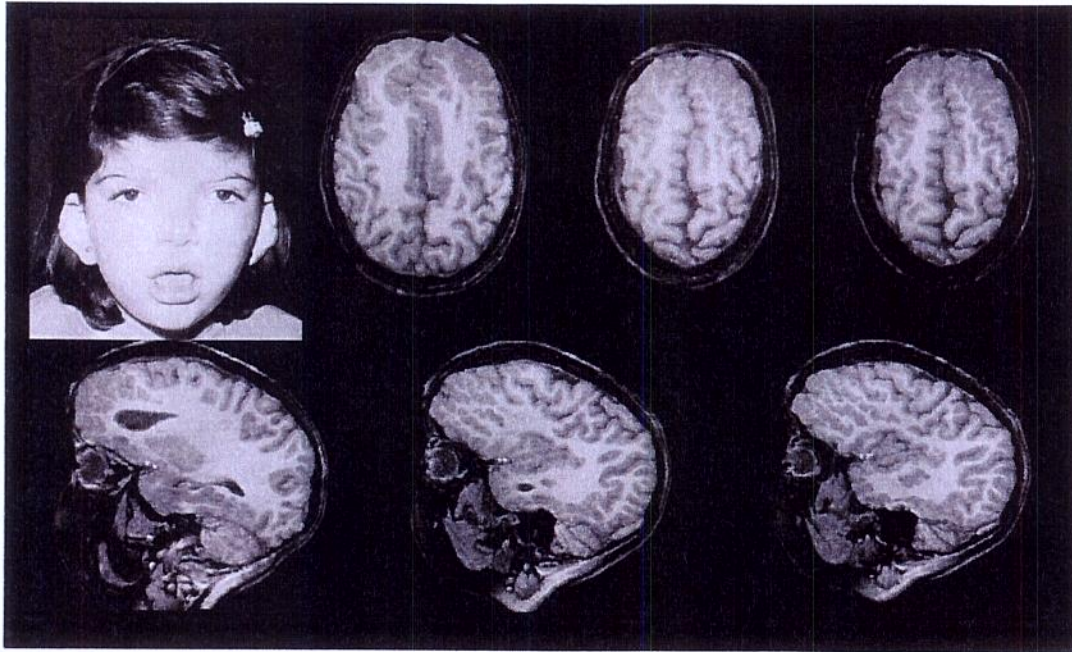


Figure 4- Face of patient 6. MRI showed frontal lobe anteriorization, deformity of anterior horns of lateral ventricles deformity, cortical dysplasia on frontal poles, frontal and occipital polymicrogyria.

Single-photon emission computed tomographic imaging in individuals with midline facial defects with ocular hypertelorism

Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes, MD, PhD¹; Silvyo David Araújo Giffoni, MD¹; Rodrigues FF⁴; Fernando Cendes, MD, PhD²; Valente, M, MD, PhD³; Etchebehere ECSC, MD⁴; Camargo EE, MD, PhD⁴.

1. Department of Medical Genetics, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil.
2. Department of Neurology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil.
3. Department of Radiology, Instituto da Criança, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo-SP, Brazil.
4. Service of Nuclear Medicine, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil.

Address correspondence and reprint request to Dr. Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes.

Departamento de Genética Médica. FCM/ UNICAMP. CP: 6111. CEP: 13084-971. Campinas, SP – Brasil. Fone: 55-19-3788-8907. Fax: 55-19-3788-8909.

E-mail: vlopes@fcm.unicamp.br

This article will be submitted to Clin Nucl Med

Abstract

We studied the neurofunctional aspects of 11 patients with midline facial defects with ocular hypertelorism (MFDH). Protocol of investigation dysmorphological and neurological evaluation, chromosomal analysis and a Single-photon emission computed tomographic imaging (SPECT). We found cerebellar and pons hypoperfusion in 73% of patients and CNS heterogeneous hypoperfusion occurs in 27% of studied cases. This study demonstrated that the perfusional alterations could be implicated on the etiology of anomalies of frontonasal defects by environmental or genetic factors.

Introduction

Midline facial defects with ocular hypertelorism (MFDH) has been the proposed denomination for a rare facial anomaly characterized by ocular hypertelorism and anomalies of frontonasal process (Gil-da-Silva-Lopes and Maciel-Guerra, submitted).

There is a significant clinical heterogeneity in this group of congenital defects, which could be found in a isolated form or as part of a multiple congenital anomalies (MCA) (Gil-da-Silva-Lopes, 1997)

There are two descriptions suggesting autosomal dominant inheritance (Fryburg et al., 1993; Nevin et al., 1999), but in a isolated forms, most cases seems to be a sporadic, without a specific genetic basis (Gil-da-Silva-Lopes, 1997).

This condition occurs secondarily to a failure on the nasal capsule development, leading to primitive cerebral vesicle to fill this space. Variable degrees of bifid cranium, median facial cleft and ocular hypertelorism are dependent on the primary damage (Sedano and Gorlin, 1988).

The presence of MFDH associated with malformations of cortical development (MCA), has been described in several isolated cases, with seems to have low relapse risk. Besides, some conditions initially considered as part of the MFDH spectrum, such as

Craniofrontonasal dysplasia (OMIM # 122929, 304110) and acromelic frontonasal dysplasia (OMIM# 603671), were reviewed.

In view of the rarity and heterogeneity of this facial defect, there are few reports with significant series. Mostly reports central nervous system anomalies, such as corpus callosum anomalies, cerebral calcification, ventricular anomalies and encephalocele (Pascual-Castroviejo et al., 1985; Naidich et al., 1988; Guion-Almeida et al., 1996). Besides, ophtalmological and otolaryngological defects were also mentioned (Roarty et al., 1994; Gil-da-Silva-Lopes and Maciel-Guerra, submitted).

Neurological evaluation were performed in 24 cases by our group (Giffoni et al., 2004). Abnormalities in coordination, equilibrium, mild muscular hypotonia, nystagmus and speech delay were observed. These clinical findings were reinforced by the indirect measurement of the cerebellar vermis with was suggestive of hypoplasia. These features could be explained by an abnormal migration of neural crest cells from rhombencephalon that originate part of frontonasal process and cerebellum (Giffoni et al, in press).

Improving the knowledge about neurological aspects in MFDH, we present the results of the single-photon emission computed tomographic imaging (SPECT) in 11 affected individuals.

Methods

This study was approved by our Medical School Ethics Committee (UNICAMP n448-02, CONEP: 7016). It was evaluated 11 individuals (2M: 9F) with MFDH, previously examined by the same Geneticist and Neurologist. The age ranged of 2 years to 23 years. All of them were submitted to chromosomal analysis by GTG banding. Seven cases participated, also of the previous study by our group (Giffoni et al., in press).

Brain SPECT imaging was performed using ^{99m}Tc -HMPAO. Patients were intravenously injected with ^{99m}Tc -HMPAO 15 minutes after reparation of the radioactive material, resting in a dark quiet room for 10 minutes. While at rest, they received and

intravenous injection of 30 mCi of ^{99m}Tc -HMPAO and were required to rest for 10 additional minutes.

Images were acquired in a scintillation camera equipped with a fan beam collimator. Sixty images were acquire, at 6°-intervals for a total of 360°. Images were normalized and a Metz filter attenuation correction were applied. The images were reconstructed in the transaxial, coronal and sagittal lanes.

Results

SPECT was normal in just one patient. Cerebellar and pons hypoperfusion was observed in 8/11 patients. CNS heterogeneous hypoperfusion occurs in 3 patients. Table 1 shows a detailed description of all the studied cases.

Discussion

Here the SPECT was used, as the first time in MFDH, as a direct parameter of CNS function. This strategy is based on previous studies that detected CNS compromising including cerebellum signs (Giffoni et al., in press).

This study evidenced perfusional alterations in CNS of individuals with MFDH. It could explain the neurological and cognitive findings detected previously, such hypotonia, cognitive impairment and speech delay (Giachetti, 1996; Giffoni et al., 2004). Most of these features could be attributed to cerebellum defects that were not evidenced in a high resolution MRI study with multiplanar reconstruction (Giffoni et al., submitted).

In spite of 7 individuals had participated of our previous study (Giffoni et al., in press), which could bring a bias to this investigation, the new cases herein reported had similar results. This data reinforce the hypothesis of a common embryonic factor acting in CNS and frontonasal process during rhombogenesis. Excepting one case, all individuals

had abnormal perfusion that could suggest a vascular mediation. We should also mentioned that 72% had pons hipoperfusion which has not been avanted before.

Pons and cerebellum are structures originated by rostral rombencephalic portion (that origine the metencephalus), from the same portion, cells will migrate and originate the branchial archs, that will be part of the nasal capsule and lower portion of face. In this way, these results suggest that the perfusional alterations could also be implicated on the etiology of anomalies of frontonasal defects by environmental or genetic factors that control rhombencephalic migration

References

Fryburg JS, Persing JA, Lin KY. Frontonasal dysplasia in two sucessive generations. Am J Med Genet 1993; 46: 712-714.

Giachetti CM. Achados fonoaudiológicos em indivíduos com agenesia de corpo caloso. Bauru, 1996 (Tese - Doutorado - Universidade de São Paulo).

Giffoni SD, Goncalves VM, Zanardi VA, Lopes VL. Angular analysis of corpus callosum in 18 patients with frontonasal dysplasia. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62(2A):195-198

Giffoni SD, Goncalves VM, Zanardi VA, Lopes VL. Cerebellar involvement in midline facial defects with ocular hypertelorism. Cleft Palate Craniofac J (in press).

Giffoni SD, Cendes F, Valente M, Gil-da-Silva-Lopes VL. Malformations of cortical development in individuals with midline facial defects with ocular hypertelorism. Brain (submitted).

Gil-da-Silva-Lopes VL. Malformação frontonasal: estudo genético clínico de 31 pacientes não portadores de quadros sindrômicos já definidos. Campinas, Brasil. 1997. (Master Monograph – Universidade Estadual de Campinas)

Gil-da-Silva-Lopes VL, Maciel-Guerra. A. Clinical Study of 31 individuals with Midline Facial Defects with Hypertelorism (MFDH) and a guideline for follow-up. Cleft Palate Craniofac J (submitted).

Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Saavedra D, Cohen MM Jr. Frontonasal dysplasia: analysis of 21 cases and literature review. Int J Oral Maxillofac Surg 1996; 25(2):91-97.

Naidich TP, Osborn RE, Bauer B, Naidich MJ. Median cleft face syndrome: MR and CT data from 11 children. J Comput Assist Tomogr 1988; 12(1):57-64.

Nevin NC, Leonard AG, Jones B. Frontonasal dysostosis in two successive generations. Am J Med Genet 1999; 87(3):251-253.

Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Perez-Higueras A. Fronto-nasal dysplasia and lipoma of the corpus callosum. Eur J Pediatr 1985; 144 (1) :66-71.

Roarty JD, Pron GE, Siegel-Bartelt J, Posnick JC, Buncic R. Ocular manifestations of frontonasal dysplasia. Plast Reconstr Surg 1994; 93: 25-30.

Sedano HO, Cohen MM Jr, Jirasek J, Gorlin RJ. Frontonasal dysplasia. J Pediatr 1970; 76(6):906-913.

Sedano HO, Gorlin RJ. Frontonasal malformation as a field defect and in syndromic associations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 65(6):704-710.

Table 1- Main clinical signs and results of SPECT in 11 MFDH patients

Patient	gender	Main clinical signs	SPECT1
1	F	Hypertelorism, bifid nasal tip, ocular colobomata	Accentuated pons hypoperfusion
2	F	Hypertelorism, bifid nasal tip	Moderate hypoperfusion of cerebellum and hemispheres, accentuated hypoperfusion of cerebellar vermis
3	M	Isolated MFDH	Heterogeneous cerebral hypoperfusion, L hypoperfusion of rostral portion of the frontal lobe; moderate hypoperfusion of the temporal lobes; accentuated hypoperfusion of cerebellum; discreet pons hypoperfusion.
4	M	Isolated MFDH	cerebellar hypoperfusion, mainly in vermis, accentuated atrophy of the primary visual area, pons hypoperfusion
5	F	MFDH, mental retardation, epilepsy, bifid cranium, bifid nose, anal anteriorization.	Cerebellar vermis hypoperfusion, cerebral hemispheres asymmetry, right basis nuclei hypoperfusion, pons hypoperfusion
6	F	Light mental deficiency, implantation in V of the hair in the forehead, ocular colobomata, enlarged nasal bridge, ocular hypertelorism	Discreet cerebellar hypoperfusion, cingulum gyri hypoperfusion
7	F	Isolated MFDH	Normal
8	F	Light mental deficiency, implantation in V of the hair in the forehead, ocular colobomata, enlarged nasal bridge, bifid nose	Discreet hypoperfusion of the mesial portion of the left temporal lobe, cerebellum and pons hypoperfusion
9	F	ocular hypertelorism, implantation in V of the hair in the forehead, enlarged nasal bridge, congenital dislocation of R hip	Discreet pons hypoperfusion
10*	F	Frontonasal dysplasia, neuronal migration errors and lymphoedema of limbs	heterogeneous cerebral hypoperfusion, mainly in cerebellum and pons
11	F	Isolated MFDH	Accentuated hemispheres, cerebellar vermis and pons hypoperfusion.

1. R: right; L: Left. *: Gil da Silva Lopes, Giffoni e Guion-Almeida, 2003.

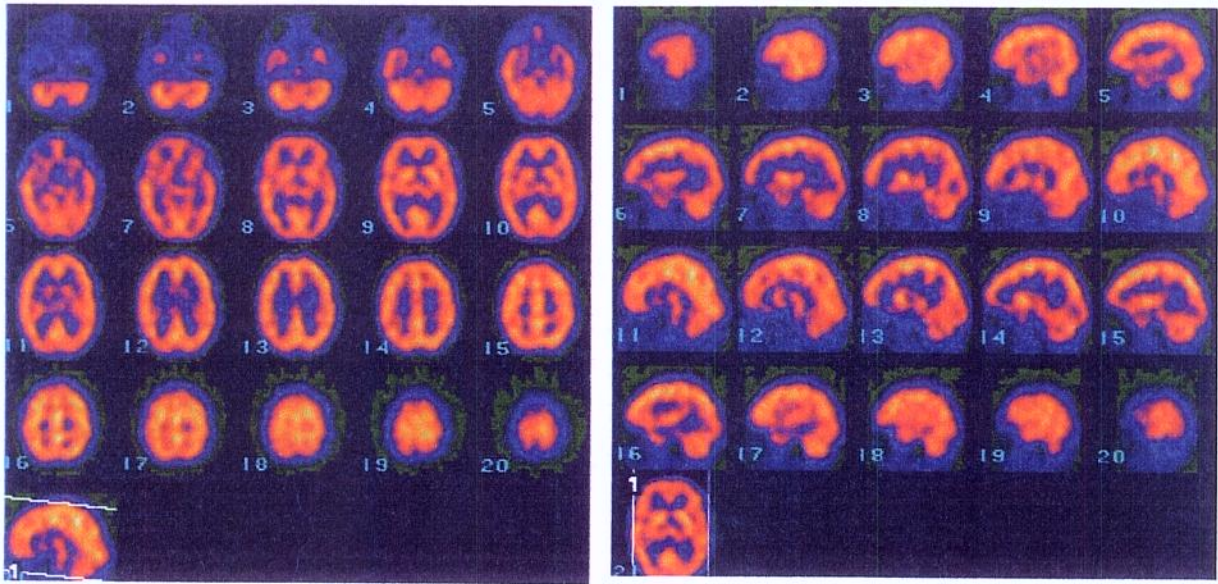


Figure 1- Case 8: SPECT evidencing discreet hypoperfusion of the mesial portion of the left temporal lobe, cerebellum and pons hypoperfusion

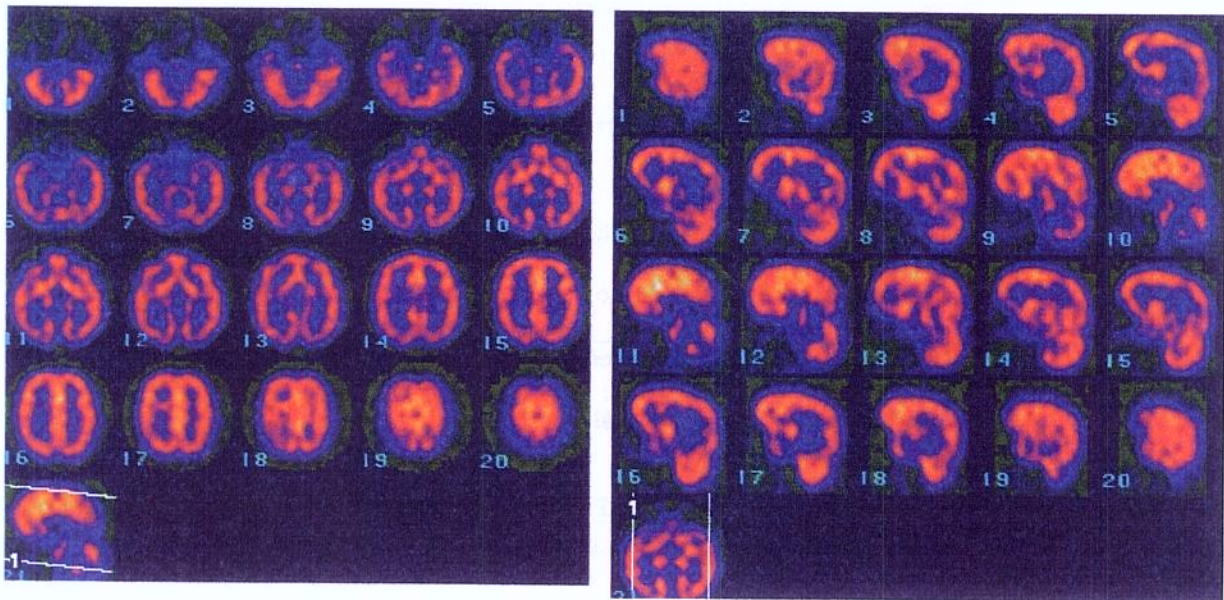


Figure 2- Case 4: SPECT showing cerebellar hypoperfusion, mainly in vermis, accentuated atrophy of the primary visual area, pons hypoperfusion

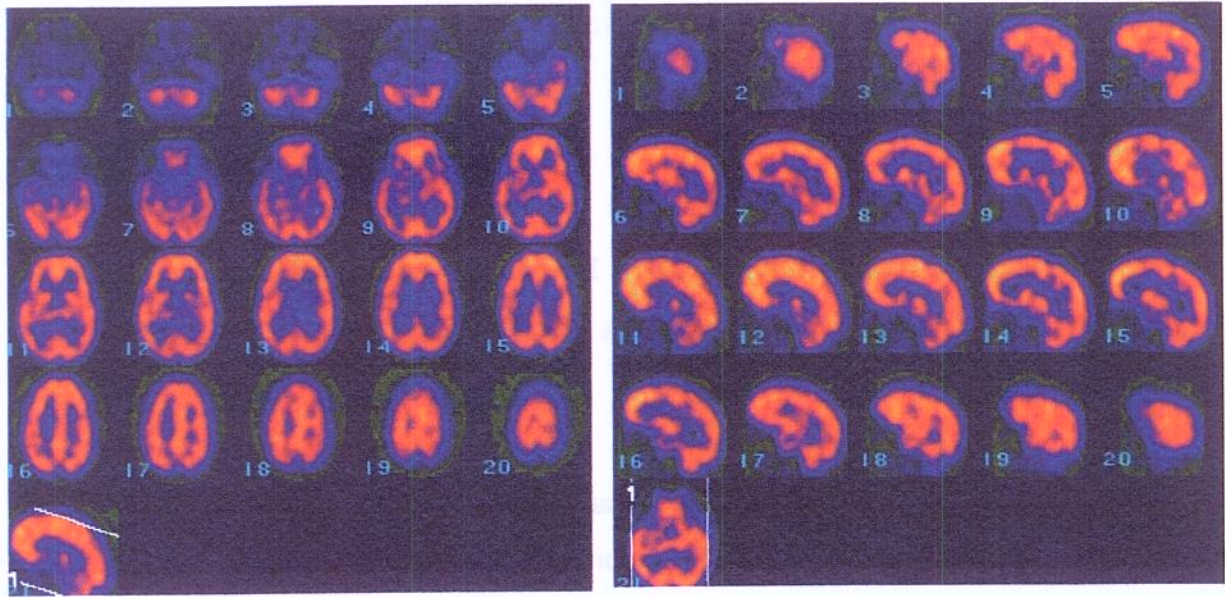


Figure 3- Case 10: SPECT characterizing heterogeneous cerebral hypoperfusion, mainly in cerebellum and pons

Midline Facial Defects with Hypertelorism, ectrodactyly, ventriculocoele and neuronal migration error

Silvyo David Araújo Giffoni, MD¹; Fernando Cendes, MD,PhD²; Valente, M, MD, PhD³; Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes, MD, PhD¹

1. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, BRASIL
2. Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, BRASIL
3. Departamento de Radiologia, Instituto da Criança, (USP), São Paulo-SP, BRASIL

Address correspondence and reprint to Dr. Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes. Departamento de Genética Médica. FCM/ UNICAMP. CP: 6111. CEP: 13084-971. Campinas, SP - Brasil. Fone: 55-19-3788-8907. Fax: 55-19-3788-8909.

E-mail: vlopes@fcm.unicamp.br

Submitted to the Clinical Dysmorphology (7/8/05)

Abstract

This paper describes a 3 years and 6 months- old girl born to normal and non-consanguineous parents presenting midline facial defect with hypertelorism (MFDH), ectrodactyly, ventriculocoele and neuronal migration error. That unusual pattern of multiple congenital anomalies seems to be a no previously described condition of unknown aetiology.

Key words: frontonasal dysplasia, ectrodactyly, neuronal migration error,

Introduction

Midline Facial Defects With Hypertelorism (MFDH) have been the new denomination proposal for the frontonasal malformation. It is characterized, basically, for ocular hypertelorism and anomalies of frontonasal process. This denomination was suggested because of the great clinical heterogeneity, in which occurs isolated forms or association with pictures of multiple congenital anomalies, with or without defined pattern of transmission. In view of the rarity, different conditions involving this facial anomaly are described by different specialities. In this way, MFDH could make easy the registry of all the cases presenting a similar pattern of anomalies. In the future, the recognize of different conditions and their frequency could be improved. (Gil-da-Silva-Lopes & Maciel-Guerra, submitted).

In this article, we describe a girl presenting a unique picture of multiple congenital anomalies including MFDH.

Case Report

The proband, a 3 years and 6 months- old girl, was referred for multiple congenital anomalies. Familial history was unremarkable and her parents were normal and non-consanguineous. Pregnancy was complicated by hemorrhage in the 6 month and the delivery, by forceps, was premature, around 8 months. The mother referred that the child

didn't cry and born with generalized cyanosis and hypotonia. Birthweight and Apgar scores were not recorded. Clinical evaluation with 18 months, showed weight 11Kg ($P < 2,5$ centile), length 88 cm ($P < 2,5$ centile). Dysmorphic evaluation showed medium frontal depression, prominent forehead, ocular hypertelorism, down-slanting palpebral fissures, anteverted nostrils, median nasal groove, enlarged nasal basis, alar hypoplasia, microretrognathia, ogival palate, microstomy (Figure 1). Her thorax was in shield, and she also presents coccygeal fovea. and umbilical hernia. Limbs abnormalities included, ectrodactyly at right hand (Figure 2), long halluces, post- axial polydactyly in both feet, hypertrichosis. She presented development delay, specially for speech. Neurologic evaluation observed dolicocephaly, hypotonia, coordination disturbance with incomplete calipers, left divergent strabismus, reduced frontal mimic.

Complementary investigations:

Hearing evoked potential: normal.

Otolaryngologic evaluation: normal.

Ophthalmologic evaluation: convergent strabismus.

Abdominal ultrasound: normal.

Cromossomal analysis (GTG-banding): 46,XX, inv(9) (p11q13). The patient's parents did not show interest in accomplishing the Karyotype exam.

X-Rays: cranium-facial disproportion, hypophyseal sella in "J"; right 3rd finger agenesis, backbone without alterations.

Cranium computerized tomography: bilateral frontal atrophy and "*ex vacum*" ventricular dilatation.

Magnetic resonance imaging (MRI) of brain: plagiocephaly, corpus calosum agenesis, Probst bands, colpocephaly, cortical and subcortical atrophy, nodular heterotopy in left frontal superior gyri, ventricular dilatation, cerebellar lobes asymmetry, ventriculocoele, frontal lobe anteriorization, hypophysis reduced and clinoid pneumatization.

Discussion

The present case is characterized by an unusual combination of signs of MFDH, ectrodactyly, ventriculocele and neuronal migration error.

According Sedano and Gorlin (1988) some cases of frontonasal malformation could be caused by precocious closing of the skull basis bones. This fact would provoke the delay of the union between the medial nasal processes and the condrocranium, that it would participate in the formation of the nasal capsule, resulting in bifid nose or in a medium nasal sulci.

There are some specific conditions with limbs abnormalities and recognized pattern of transimition which could be diferential diagnosis of MFDH. It includes Greig Cephalopolissyndactyly (OMIM: 175700), Robinow Syndrome (OMIM: 180700), Acrocallosal syndrome (OMIM: 200900), Acromelic Frontonasal Dysplasia (OMIM:603671), Acrofrontofacionasal dysostosis I and II (OMIM: 201180). As well, there are also a isolated reports involving MFDH and limbs abnormalities, but all of them had different pattern of anomalies (Carpenter and Hunter, 1982; Meinecke and Peper, 1991; Martinez-Frias et al., 1994, Gil-da-Silva-Lopes et al., 2003). To the best of our knowledgement, the association of MFDH and ectrodactyly was not previously reported.

Ectrodactyly is usually found associated with labial and/or palate cleft and ectodermal dysplasia (EEC syndromes 1-3. OMIM: 129900; 602077; 604292). (Buss et al., 1995; Roelfsema and Cobden, 1996; O'Quinn et al., 1998; van Bokhoven et al., 1999). There are some publications with isolated split-hand/split-foot malformation (Palmer et al, 1994, Roscioli et al., 2004; OMIM: 183600); ectrodactyly without cleft lip or palate (Wallis, 1998; Erbe, 1992; OMIM: 129810) and ectrodactyly associated with macular dystrophy (Ohdo et al., 1983; Senecky et al., 2001; OMIM: 225280).

The association of encephalocele and frontonasal dysplasia as well as encephalocele and ectrodactyly were described. However, the description of these three anomalies were not presented in a same individual (Cohen Jr and Lemire, 1982). These authors sugested that the first situation occurs secondarily due to encephalocele formation and the ectrodactyly would represent a primary noncontiguous embrionic malformation.

Neuronal migration errors and frontonasal malformation were described previously in the first situation, the authors suggested a X-linked inheritance for two boys with bilateral periventricular nodular heterotopy and mental retardation (Guerrini and Dobyns, 1998). The case reported by Gil-da-Silva-Lopes et al.(2004) described a girl with frontonasal malformation, lymphoedema of limbs and frontal cortical dysplasia. Besides, Gil-da-Silva-Lopes et al. (submitted) described neuronal migration error in 7/18 individuals with MFDH.

The girl herein described presented a pericentric inversion of chromosome 9. The description of chromosomal anomalies with MFDH associated with multiple congenital anomalies is extremely rare; although some exist reports pointing individuals with these anomalies: Karyotypes 46,XX,t(15,22)(q22;q13) (Fryns et al., 1993), 46,XX,-7,+der(7),t(2,7)(q31;q36) (Chen, 1994), 46,XY, t(7;3) (3;11) (7pter 7q21.3::3q27 3qter;3pter 3q23::11q21 11qter;11pter 11q21::3q23 3q27::7q21.3 7qter) (Stevens and Qumsiyeh, 1995). The last one was possible due the new techniques of hibridization in situ.

Pericentric inversion of chromosome 9 is such a common occurrence that some cytogeneticists would consider them as normal variants. The incidence is said to be about 1% to 1.65% in the general population (Teo et al., 1995). In spite of being classified as a secondary rearrangement, that seems controversial in the literature, where we found several associated cases with subfertility, recurrent abortions (Teo et al., 1995), schizophrenia (Kunugi et al., 1999) and several types of cancer (Yasuhara et al., 2005), as well as chromosomal abnormalities arising as a result of having this inversion (Teo et al., 1995). The cytogenetic abnormality alone does not explain the phenotype in this patient, but it would be useful for further studies with emphasis on the pericentric region of chromosome 9. Unfortunately, parents did not complete the investigation.

In view of the unique pattern of anomalies presented in this case, it does not fit in none of the pictures involving MFDH previously described. Thus it would represent a new recognized association.

Acknowledgement

The authors are grateful to the patient's family for their cooperation

References

- Buss PW, Hughes HE, Clarke A (1995). Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management. *J Med Genet* 32: 716-723.
- Chen H (1994). An approach to work-up of dysmorphic patients: clinical, cytogenetic, and molecular aspects. *Keio J Med* 43(2):98-107.
- Cohen MM Jr, Lemire RJ (1982). Syndromes with cephaloceles. *Teratology* 25(2):161-172.
- Fryns JP, Kleczowska A, van den Bergue H (1993). Frontonasal malformation and reciprocal translocation t (15;22)(q22;q13). *Clin. Genet* 44: 46-47.
- Giffoni SDA, Gonçalves VMG, Zanardi VA, Gil-da-Silva-Lopes VL (submitted). Cerebellar involvement in midline facial defects with ocular hypertelorism.
- Guerrini R, Dobyns WB (1998). Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and frontonasal malformation. *Neurology* 51(2):499-503.
- Gil-da-Silva-Lopes VL, Guion-Almeida ML, Giffoni SD (2004). Frontonasal dysplasia, neuronal migration error and lymphoedema of limbs. *Clin Dysmorphol* 13(1):35-37.
- Kunugi H, Lee KB, Nanko S (1999). Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res* 40(1):43-47.
- Ohdo S, Hirayama K, Terawaki T (1983). Association of ectodermal dysplasia, ectrodactyly, and macular dystrophy: the EEM syndrome. *J Med Gene* 20: 52-57.

- O'Quinn JR, Hennekam RCM, Jorde LB, Bamshad M (1998). Syndromic ectrodactyly with severe limb, ectodermal, urogenital, and palatal defects maps to chromosome 19. *Am J Hum Genet* 62: 130-135.
- Palmer SE, Scherer SW, Kukolich M, Wijsman EM, Tsui LC, Stephens K, Evans JP (1994). Evidence for locus heterogeneity in human autosomal dominant split hand/split foot malformation. *Am J Hum Genet* 55: 21-26.
- Roelfsema NM, Cobben JM (1996). The EEC syndrome: a literature study. *Clin Dysmorph* 5: 115-127.
- Roscioli T, Taylor PJ, Bohlken A, Donald JA, Masel J, Glass IA, BuckleyMF (2004). The 10q24-linked split hand/split foot syndrome (SHFM3): narrowing of the critical region and confirmation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet* 124A: 136-141.
- Sedano HO, Gorlin RJ (1988). Frontonasal malformation as a field defect and in syndromic associations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65(6):704-710.
- Senecky Y, Halpern GJ, Inbar D, Attias J, Shohat M (2001). Ectodermal dysplasia, ectrodactyly and macular dystrophy (EEM syndrome) in siblings. *Am J Med Genet* 101: 195-197.
- Stanojevic M, Stipoljev F, Koprčina B, Kurjak A (2000). Oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) spectrum associated with pericentric inversion 9: coincidental findings or etiologic factor? *J Craniofac Genet Dev Biol* 20(3):150-154.
- Stevens CA, Qumsiyeh MB (1995). Syndromal frontonasal dysostosis in a child with a complex translocation involving chromosomes 3, 7, and 11. *Am J Med Genet* 55(4):494-497.
- Teo SH, Tan M, Knight L, Yeo SH, Ng I (1995). Pericentric inversion 9-incidence and clinical significance. *Ann Acad Med Singapore* 24(2):302-304.

Van Bokhoven H, Jung M, Smits APT, van Beersum S, Ruschendorf F, van Steensel M, Veenstra M, Tuerlings JHAM, Mariman ECM, Brunner HG, Wienker TF, Reis A, Ropers HH, Hamel BCJ (1999). Limb mammary syndrome: a new genetic disorder with mammary hypoplasia, ectrodactyly, and other hand/foot anomalies maps to human chromosome 3q27. *Am J Hum Genet* 64: 538-546.

Yasuhara T, Okamoto A, Kitagawa T, Nikaido T, Yoshimura T, Yanaihara N, Takakura S, Tanaka T, Ochiai K, Ohtake Y (2005). FGF7-like gene is associated with pericentric inversion of chromosome 9, and FGF7 is involved in the development of ovarian cancer. *Int J Oncol* 26(5):1209-1216.



Figure 1- The patient with face showing dysmorphic features and her right hand presenting ectrodactyly

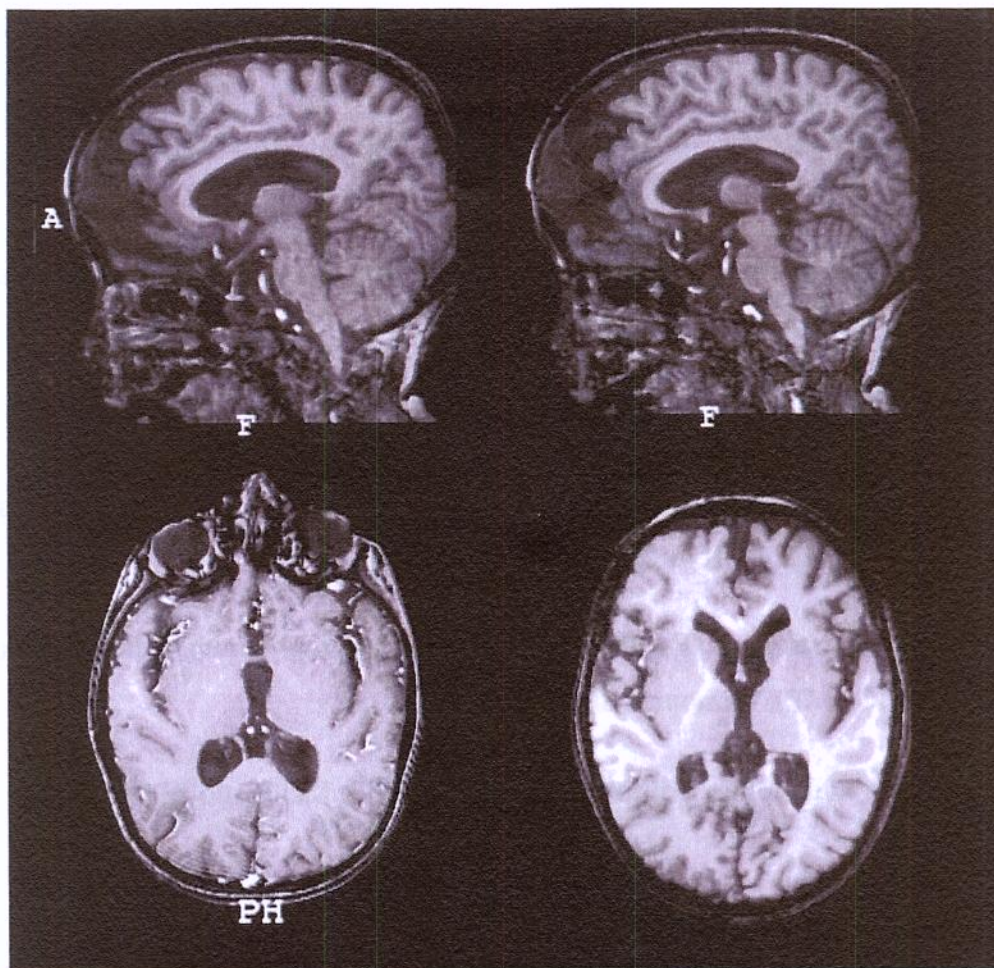


Figure 2- MRI showing corpus callosum agenesis, cortical and subcortical atrophy, nodular heterotopy in left frontal superior gyri, ventricular dilatation, cerebellar lobes asymmetry, ventriculocoele, frontal lobe anteriorization.

Midline facial defect with hypertelorism and Low Grade Astrocytoma. A Previously Undescribed Association

Silvyo David Araújo Giffoni, MD¹; Fernando Cendes, MD, PhD²; Marcelo Valente, MD, PhD³; Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes, MD, PhD¹

1. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, BRASIL
2. Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, BRASIL
3. Departamento de Radiologia, Instituto da Criança, (USP), São Paulo-SP, BRASIL

Address correspondence and reprint to Dr. Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes. Departamento de Genética Médica. FCM/ UNICAMP. CP: 6111. CEP: 13084-971. Campinas, SP – Brasil. Fone: 55-19-3788-8907. Fax: 55-19-3788-8909.

E-mail: vlopes@fcm.unicamp.br

Abstract

We report on a child with Midline facial defects with hypertelorism [MFDH], median cleft lip, sphenoidal ventriculocele, partial agenesis of the corpus callosum and low grade astrocytoma in cervicomedullary junction. A combination of findings that have not been reported previously. In spite of this association might be casual, it increases the relationship between disorders of frontonasal process and posterior fossae. It also suggests that individuals with MFDH might need a prospective follow up with CNS magnetic resonance image.

Key words: frontonasal malformation, median cleft face, frontonasal dysplasia, midline field defect, astrocytoma

Introduction

Midline facial defects with hypertelorism [MFDH] is the name suggested for a rare and heterogeneous group of craniofacial disorders mainly characterized by ocular hypertelorism and bifid nose. The pathogenesis of these defects is still incompletely understood. Failure of formation of the nasal capsule during embryogenesis, abnormalities on mesenchymal migration from neural crest cells and unbalanced blood flow to the frontonasal process region could be implicated in causation of this condition (Gil-da-Silva-Lopes, 1997).

Clinical presentation of MFDH includes isolated cases as well as those in which it is part of syndromes with different etiologies, such as Craniofrontonasal dysplasia [OMIM 122929; *304110], Acromelic Frontonasal dysplasia [OMIM 603671], and oculofrontonasal *spectrum* (Toriello et al., 1995, Guion-Almeida et al., 1997). In 1998, a distinct subgroup involving MFDH were characterized, in which were detected median cleft lip, encephalocele sphenothmoidal, corpus callosum agenesis, optic disc anomalies and pituitary dysfunction (Lees et al, 1998). In this condition etiopathogenesis was undefined.

Central nervous system (CNS) abnormalities were often related to these defects (DeMyer, 1967; Fontaine et al., 1983; Pascual-Castroviejo et al., 1985; Naidish et al., 1988; Giffoni et al, 2004).

The patient here described, affected by MFDH and astrocitoma, is the basis for discussion about some particularities of CNS abnormalities and MFDH.

Clinical report

The propositus was initially seen at 2 years old at genetic clinic, due to multiple congenital anomalies. He was the second child of nonconsanguineous parents, born by cesarian delivery at 40 weeks of gestation after an uneventful pregnancy. The three generation family history was unremarkable. No specific abnormalities had been detected by routine ultrasound at 20 weeks of gestation. At birth his weight was 3350g (50th centile), a length of 51cm (both 50th-75th centiles), head circumference was 35cm (50th centile) and a median upper cleft lip was recognized. At second day of life, he started with episodes of apnea and, at 2 months-old, he was hospitalized due a respiratory failure and developed oxygen dependence. By this time, he performed a computed tomography that showed esphenoidal encephalocele and signs of corpus callosum agenesis.

He also presented development delay, sustained the head with 8 months old, sat down and spoke the first words at 9 months, walked without support at two years of age.

At this time, physical examination revealed dolichocephaly, flat facies, high anterior and posterior hairlines, malar hypoplasia, ocular hypertetorism, telecanthus, broad square nose with flat bridge, a bifid nasal tip and columella, a median cleft upper lip (Figure 1A), a bifid uvula, lowering palatum secondary to sphenoethmoidal encephalocele.

Complementary investigations:

- Neurological evaluation: appendicular hypotonia, hyporeflexia, enlarged base gait and fixation nystagmus.
- Ophthalmological assessment: applied retina, normal papillae and vision. Biomicroscopy was normal.
- Audiological examination: normal hearing.
- Karyotype (GTG banding): 46,XY (normal).

He was evaluated in a specialized craniofacial hospital, in where was decided for a non-surgical treatment, in view of the high risk associated with the encephalocele. He stayed performing rehabilitations procedures and, at 3 years old, he could breath without oxygen support.

He returned for follow-up at genetic clinic with 4 years old. At this time, we had the opportunity to perform a magnetic nuclear resonance (MRI). The neuroimage procedure revealed sphenoidal ventriculocoele, corpus callosum partial agenesis and low grade astrocytoma in cervicomedullary junction (Figure 1B, 1C and 1D). He was referred for a oncologic hospital. In view of the tumor location, which was unable for surgical procedure, it was decided for clinical and neuroimage follow-up.

Discussion

The patient presented consistent features described by Lees et al. (1998), such as median cleft lip, sphenoidal ventriculocoele, corpus callosum partial agenesis, pituitary dysfunction and mild developmental delay. In spite of these signs, the ophthalmological evaluation of this patient was normal and MRI showed a low grade pilocytic astrocytoma, which seems to be a previously undescribed association with MFDH until now.

MFDH is a developmental field defect representing abnormal morphogenesis of the frontonasal prominence (Toriello et al., 1986; Sedano et al., 1988). Central nervous system (CNS) anomalies associated with this group of craniofacial defects has been mentioned since the first review about this condition (DeMyer, 1967). Associated features include frontal encephalocele, myelomeningocele, Arnold-Chiari malformation, corpus callosum agenesis, hypophysis duplication, corpus callosum abnormalities, lipomas and complex CNS abnormalities (Fontaine, 1983; Hori, 1983, Pascual-Castroviejo et al., 1985; Naidish et al., 1988; Guion-Almeida et al., 1996).

Gil-da-Silva-Lopes (1997), evaluating multiple congenital anomalies associated and isolated individuals, both with MFDH by CT and MRI concluded that there was not difference between these two groups for CNS defects. In the same series,

using neurological evaluation and cerebellum measurement, Giffoni et al. (in press) detected signs of cerebellar involvement in these patients. As well, ventricular alterations and anomalous implantation of corpus callosum were recently documented (Giffoni et al., 2004).

The astrocytoma is the most frequent form of glioma in SNC. It can happen in any topography and with different degrees of tissue differentiation (Versari et al., 1994; Torres et al., 1997; Garg 2004). The pilocytic juvenile astrocytoma occurs in the area of the 3rd ventricle, hypothalamus, optical roads, cerebral hemispheres, cerebellum and brainstem. In the first 3 locations, this neoplasia presents compact areas formed by bunches of prolonged bipolar cells surrounded by microcystics and slack areas. In the hemispheres, the astrocytoma has predilection for temporal lobe. In cerebellum, in general it allows total resection or it stays stable or subclinical during decades. In brainstem, it should also be considered the pilocytic and infiltrative varieties, in spite of the first not to be defined would have a better prognostic (Versari et al., 1994; Torres et al., 1997; Garg 2004, Perauld et al., 2004).

To the best of our knowledge, this is the first description of MFDH and CNS neoplasia involving cervicomedullary junction transition. This presentation increased the relationship between disorders of frontonasal process and central nervous system, especially with posterior fossae. By the other way, neither MFDH nor astrocytoma is, isolately, clearly associated with genetic bases. Therefore, embryonic genes and environmental factors seem to be involved (Goulding et al., 1986; Keusch et al., 1991; Guizzetti et al., 2003)

The relationship among genetic disorders and tumors is clearly recognized in some conditions, such as Tuberous Sclerosis (OMIM#191100) and Neurofibromatosis (OMIM#162200). In craniofacial anomalies, we could mention the Pallister Hall syndrome, in which hypothalamic hamartoblastoma, an embryonic tumor can be found (Squires et al., 1995), and orofaciogigital syndrome, related to hypothalamic hamartoma (Okten et al., 2005).

In some MCA associated with MFDH such as Craniofrontonasal syndrome (Xp22- ephrin B1 gene) and MFDH with periventricular heterotopia (Xq28) the etiology were defined, but there are not mention of CNS neoplasia associated (Wieland et al., 2004; Guerrini et al., 1998).

These informations emphasize the need of a complete dysmorphological evaluation in individuals with craniofacial anomalies, in order to plan the follow-up based upon the recognized risks of each condition. Considering this point of view, the case herein described suggested that individuals with MFDH might need a carefully and prospective follow-up with magnetic resonance of CNS.

References

1. Catlin MC, Guizzetti M, Costa LG. Effect of ethanol on muscarinic receptor-induced calcium responses in astroglia. *J Neurosci Res.* 2000; 60(3):345-55.
2. Demyer W. The median cleft face syndrome. Differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip, and palate. *Neurology.* 1967; 17: 961-971.
3. Fontaine G, Walbaum R, Poupard B et al. La dysplasie fronto-nasale (a propos de quatre observations). *J Génét Hum.* 1983; 31: 351-365.
4. Giffoni SDA, Gonçalves VMG, Zanardi VA, Gil-da-Silva-Lopes VL. Angular analysis of corpus callosum in 18 patients with frontonasal dysplasia. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2A):195- 198.
5. Giffoni SDA, Gonçalves VMG, Zanardi VA, Gil-da-Silva-Lopes VL. Cerebellar involvement in midline facial defects with ocular hypertelorism. *Cleft Palate Craniofac J* (in press).

6. Gil-da-Silva-Lopes VL. Malformação frontonasal: estudo genético clínico de 31 pacientes não portadores de quadros sindrômicos já definidos. Campinas, Brasil. 1997. (Master Monograph – Universidade Estadual de Campinas)
7. Goulding EH, Pratt RM. Isotretinoin teratogenicity in mouse whole embryo culture. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1986; 6: 99-112.
8. Guerrini R, Dobyns WB. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and frontonasal malformation. *Neurology.* 1998; 51(2):499-503.
9. Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Saavedra D, Cohen MM Jr. Frontonasal dysplasia: analysis of 21 cases and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 25(2):91-97.
10. Guion-Almeida ML, Lopes VL. Oculoauriculofrontonasal spectrum in an adult Brazilian male. *Clin Dysmorphol.* 1997; Jul;6(3):251-255.
11. Guizzetti M, Bordi F, Dieguez-Acuna FJ, Vitalone A, Madia F, Woods JS, Costa LG. Nuclear factor kappaB activation by muscarinic receptors in astroglial cells: effect of ethanol. *Neuroscience.* 2003; 120(4):941-950.
12. Hori A. A brain with two hypophyses in median cleft face syndrome. *Acta Neuropathol.* 1983; 59: 150-154.
13. Keusch CF, Mulliken JB, Kaplan LC. Craniofacial anomalies in twins. *Plast Reconstr Surg.* 1991; 87(1):16-23.
14. Lees MM, Hodgkins P, Reardon W, Taylor D, Stanhope R, Jones B, Hayward R, Hockley AD, Baraitser M, Winter RM. Frontonasal dysplasia with optic disc anomalies and other midline craniofacial defects: a report of six cases. *Clin Dysmorphol.* 1998; 7(3): 157- 162.
15. Naidich TP, Osborn RE, Bauer B, Naidich MJ. Median cleft face syndrome: MR and CT data from 11 children. *J.Comput. Assist Tomogr.* 1988; 12: 57-64.

16. Okten A, Mungan L, Orhan F, Cakir M. Hypothalamic hamartoma, cerebellar hypoplasia, facial dysmorphism and very atypical combination of polydactyly: is it a new variant of oro-facio-digital syndrome? *Genet Couns.* 2005; 16(1):101-105.
17. Pascual- Castroviejo I, Pascual- Pascual SI, Pérez-Higueras A. Fronto-nasal dysplasia and lipoma of the corpus callosum. *Eur J Pediatr.* 1985; 144: 66-71.
18. Peraud A, Herms J, Schlegel J, Muller P, Kretzschmar H, Tonn JC. Recurrent spinal cord astrocytoma with intraventricular seeding. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20(2):114-118.
19. Sedano HO & Gorlin RJ. Frontonasal malformation as a field defect and in syndromic associations. *Oral surg.* 1988; 65: 704-710.
20. Squires LA, Constantini S, Miller DC, Wisoff JH. Hypothalamic hamartoma and the Pallister-Hall syndrome. *Pediatr Neurosurg.* 1995; 22(6):303-8.
21. Torres LF, Jacob GV, de Noronha L, Werner B, Medeiros BC, Vialle EN, Ditzel L. Pilocytic astrocytoma in childhood: presentation of six cases] *J Pediatr (Rio J).* 1997; 73(3):195-198.
22. Toriello HV, Radecki LL, Sharda J, Looyenga D, Mann R. Frontonasal "dysplasia," cerebral anomalies, and polydactyly: report of a new syndrome and discussion from a developmental field perspective. *Am J Med Genet Suppl.* 1986; 2:89-96.
23. Toriello HV, Higgins JV, Mann R. Oculoauriculofrontonasal syndrome: report of another case and review of differential diagnosis. *Clin Dysmorphol.* 1995; 4(4):338-346.
24. Versari P, Talamonti G, D' Aliberti, Fontana R, Colombo N, Casadei G. Leptomeningeal dissemination of juvenile pilocytic astrocytoma: case report. *Surg Neurol* 1994; 41: 318-321.
25. Wieland I, Jakubiczka S, Muschke P, Cohen M, Thiele H, Gerlach KL, Adams RH, Wieacker P. Mutations of the ephrin-B1 gene cause craniofrontonasal syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(6):1209-15.

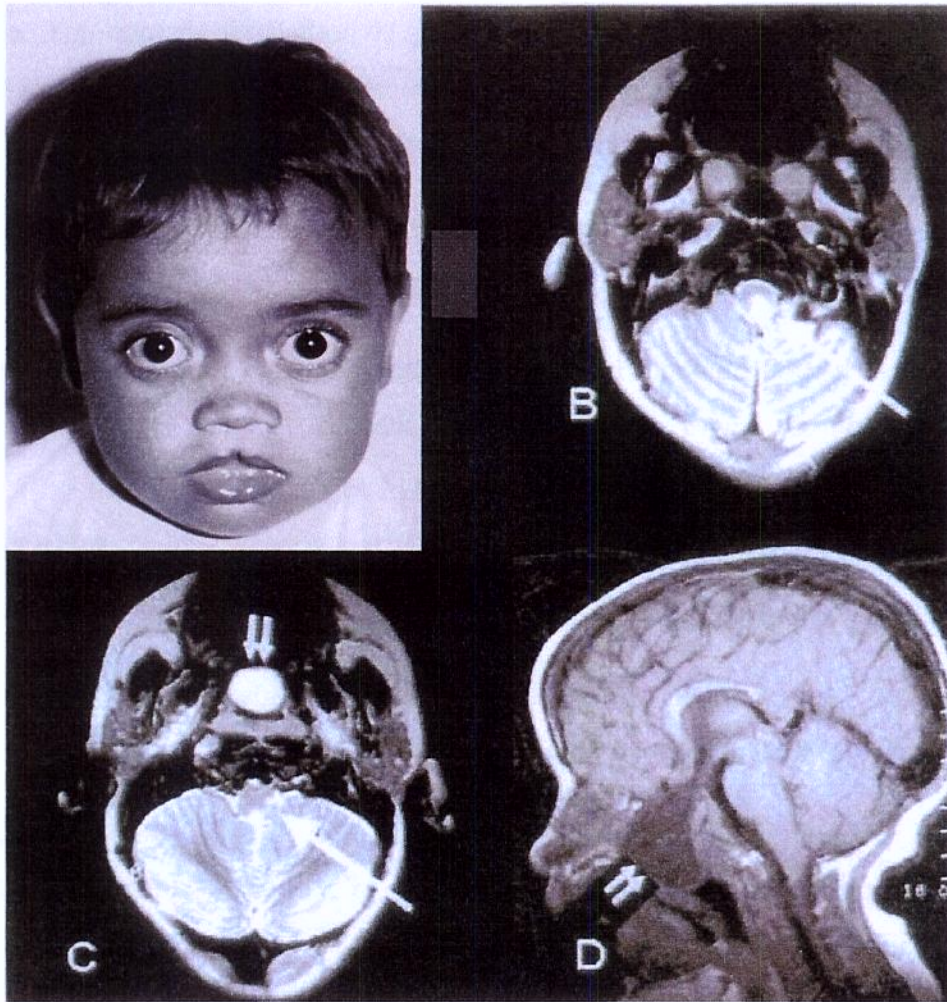


Figure 1-

(A)- Face of the patient with hypertelorism, median nasal sulci and medial labial cleft.

(B, C)- Brain MRI T2WI axial plane at the cord/medulla level. Large white arrows showing a homogeneous high signal intraxial mass (pilocytic astrocytoma).

(C) axial T2WI and (D) sagittal T1WI - MRI of the Brain - double arrows pointing to a sphenoidal encephalocele - CSF signal content and associated abnormal dislocation of the pituitary stalk and gland.

5.2- CAPÍTULO 2

Síndrome de Saethre-Chotzen

Saethre-Chotzen syndrome: neurologic and neuroimage aspects

Silvyo David Araújo Giffoni, MD¹; Fernando Cendes, MD, PhD²; Valente, M, MD, PhD³; Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes, MD, PhD¹

1. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, BRASIL
2. Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, BRASIL
3. Departamento de Radiologia, Instituto da Criança, (USP), São Paulo-SP, BRASIL

Address correspondence and reprint to Dr. Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes. Departamento de Genética Médica. FCM/ UNICAMP. CP: 6111. CEP: 13084-971. Campinas, SP - Brasil. Fone: 55-19-3788-8907. Fax: 55-19-3788-8909.

E-mail: vlopes@fcm.unicamp.br

This article will be submitted to Neurology

ABSTRACT

Saethre-Chotzen syndrome (SCS) is an autosomal dominant condition characterized for premature fusion of the coronal sutures and with high penetrance and variability of expression. Main clinical findings include skull deformation, facial asymmetry and partial cutaneous syndactyly of the hands. The estimated birth prevalence ranges from 1/25.000 to 1/50.000. The aim of this study was to characterize neurologic and neuroimaging aspects of SCS. All individuals were previously submitted to Karyotype and investigation of genes FGFR1, FGFR2, FGFR3 and TWIST. Neurological evaluation showed brachycephaly in all, hypotonia in 60%, frontal hypomimic in 30% and motor incoordination in 20%. Neuroradiologic exams (Magnetic resonance with multiplanar reconstruction) showed skull alterations in all, commissural anomalies in 60%, disturbances of neural tube closure and malformations of cortical development in 40%, as well as alterations of posterior fossa in 30%. This is the first report on neurological and neuroimaging investigation on this condition. These findings indicated a need of neuroimaging investigation as part as routine of Saethre-Chotzen syndrome, which could lead a better characterization of this condition.

Key- words: Saethre-Chotzen syndrome, Magnetic resonance image, Central nervous system, craniosynostosis, craniofacial anomalies



INTRODUCTION

Saethre-Chotzen syndrome (acrocephalosyndactyly type III; OMIM -101400) is an autosomal dominant condition with variability of expression and high penetrance in view of its phenotypic expression heterogeneity (Nascimento et al., 2004). We can see a brachycephalic skull shape or only macrocephalus, thus it is a common but underdiagnosed craniosynostosis. The estimated birth prevalence, according to Paznekas et al. (1998) ranges from 1/25000- 1/50000.

The first description was in 1931 by the Norwegian psychiatrist Haakon Saethre (Saethre, 1931). One year later, the German psychiatrist F. Chotzen reported a similar combination of anomalies in a father and his two sons (Chotzen, 1932). Pantke et al. (1975), in a paper based on findings in six kindreds with 31 affected individuals and an analysis of well-documented cases from the literature, defined clinically the syndrome.

This condition is characterized by premature fusion of the coronal sutures leading to dysmorphic skull and face. It is observed facial asymmetry, low frontal hairline; ptosis; hypertelorism; strabismus; deviated nasal septum; small posterior-rotated ears with prominent crus; midfacial hyperplasia; malocclusion and maxillary hypoplasia. Limb alterations include brachydactyly, partial cutaneous syndactyly, clinodactyly and broad or bifid halluces. (Reardon & Winter, 1994; Nascimento et al., 2004)

Cytogenetics analyses mapped the locus on chromosome 7p21-p22 region by linkage analysis (Brueton et al. 1992, Lewanda et al. 1994; van Herwerden et al. 1994) in which the TWIST gene was determined. Over 75 mutations have been described on this gene and they are detected in around 48% of SSC cases followed, in frequency order, by mutations on the genes coding for fibroblast growth factor receptor mutations, FGFR2 and especially FGFR3, in which the P250R mutation is very frequent (Reardon et al, 1997; Paznekas et al., 1998; Freitas et al., in press).

Mutations in FGFR were observed in association with other craniosynostosis Pfeiffer (OMIM-101600), Apert (OMIM- 101200) and Crouzon (OMIM- 123500).

According to Paznekas et al. (1998), Nascimento et al. (2004) and Freitas et al. (*in press*) there are a phenotypic overlaps among SCS and other craniosynostosis, that could be explained because they are originated in the same developmental pathway.

There are no specific descriptions about neuroradiological features in SSC with magnetic resonance image (MRI). In this article, we describe the results of a neurologic prospective study based upon a defined protocol in SCS.

METHODS

This prospective study was conducted from January 2003 to November 2004 by Departments of Medical Genetics and Neurology of a tertiary hospital (UNICAMP). It was approved by the Ethics Committee in Research of Faculdade de Ciências Médicas/ UNICAMP (CEP 448/02; CONEP: 7016). All patients agreed to participate in this study and signed an informed consent document, according to the declaration of Helsinki.

We evaluated 10 patients with SCS (7F: 3M). The mean age was 13 years, range 2 to 43 years. They were examined based on an investigation protocol that included neurologic and neuroradiologic evaluation. All individuals were previously investigated for other researcher (Freitas, 2004), by dysmorphicologic examination, chromosomal analysis in GTG banding and investigation of genes *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* and *TWIST* in agreement with an algorithm described for Chun et al (2003). It included the search for mutation P252R of the gene *FGFR1*, mutations in the exons 8 and 10 of the gene *FGFR2*, mutation P250R of the gene *FGFR3*, and mutations in the exon 1 of the gene *TWIST*.

MRI was performed in a 2.0 T scanner (Eiscint Prestige), using this protocol: (1) *sagittal* T1-spin-echo, 6mm thick (repetition time [TR]=430, echo time [TE]=12) for optimal orientation of the subsequent images; (2) *coronal* T1 inversion recovery, 3 mm thick (flip angle=200°; TR=2800, TE=14, inversion time [TI]=840, matrix=130 X 256, field of view [FOV]=16 X 18 cm); (3) *coronal* T2-weighted "fast spin echo" (FSE), 3-4mm thick, (flip angle= 120°; TR=4800, TE=129, matrix=252 X 320, FOV=18X18cm), (4) *axial* images parallel to the long axis of the hippocampus;

T1 gradient echo (GRE), 3mm thick (flip angle=70°, TR=200, TE=5, matrix=180 X 232, FOV=22 X 22 cm); (5) *axial* T2 FSE, 4mm thick, (tip angle= 120°, TR=6800, TE=129, matrix 252X328, FOV=21X23cm); (6) *volumetric (3 dimensional [3D])* T1 GRE, acquired in the sagittal plane for multiplanar reconstruction (MPR), 1 to 1.5mm thick (TA=35°, TR=22, TE=9, matrix=256 X 220, FOV=23 X 25cm).

MPR was performed in a workstation (O2 Silicon Graphic) using Omnipro software (Elscent Prestige, Haifa, Israel), which allowed a fast reconstruction of MRI in any plane.

The interpretation of the results was made by visual analysis of the images by 2 specialists of independent services. Disagreement as for the presence or absence of alterations were resolved by consensus. We classified the brain anomalies according to the nomenclature proposed by Bakovich et al. (2001a, b, 2002). for malformations of cortical development and cerebellar malformations. We followed the classification summarized in table 1.

RESULTS

All individuals had a clinical diagnosis of SCS. Chromosomal analyses on GTG banding did not present abnormality. Patients 9 and 8 (respectively father and son) presented *P250R- FGFR3* mutation.

Neurological evaluation showed brachycephaly (10/10), hypotonia (6/10) frontal hypomimic (3/10) and motor incoordination (2/10).

Neuroimage (MRI with MPR) showed skull alterations (10/10), commissural anomalies (8/10), disturbances of neural tube closure (5/10), malformations of cortical development (4/10), alterations of posterior fossa (6/10).

Neurological and neurimaging results were presented in the table 2 and, the last was summarized in the table 1.

DISCUSSION

In this series we used a high resolution MRI with multiplanar reconstruction to analyze SSC patients. We found brain abnormalities in all of them, prevailing commissural anomalies and Chiari I malformation.

In spite of the clinical diagnosis of SCS the chromosomal assesment did not show abnormalities. Two patients had a conclusive molecular investigation, which is according to the literatrure (Paznekas et al, 1998).

The Neurological evaluation showed cranial alterations in all, with prevalence of brachycephaly (100%), followed by ptosis (90%), frontal hypomimic (40%). These signs could be explained by the precocious coronal closure. Passive hypotonia was observed in 40% of cases and could be explained by cerebellar compromising observed in MRI.

Neuroimaging evaluation showed cranial alterations in all patients. In an unpublished way it was observed commissural anomalies in 80% of cases and Chiari I anomaly in 50%. In 20% of cases, those commissural anomalies were associated with MCD; in other 20% with malformations of posterior fossa and in 10% with both. In the commissural anomalies was observed a predominance of hippocampal alterations (70%). All patients had more than one CNS anomaly consistent with defects occurring at more than one developmental stage.

Recent evidences from mice indicates that cranial bones have a distinct origins (frontal bone from neural crest and parietal bone from mesoderm). Thus molecular signs mark the identities of these tissues that will origine the coronal suture (Twigg et al., 2004). It remains to be answered if these signs would still cause a cortical disorganization or, if the last one, would be justified for the craniosynostosis.

However, some alterations observed in this series could not be explained by craniosynostosis, mainly disturbances of neural tube closure, such as Chiari I anomaly and commissural anomalies involving hippocampus and corpus callosum. The hippocampus is the ontogenetic neural structure more precocious and could not be affected by the precocious closing of sutures. Evolutionary studies showed that, just the fish could present hippocampal alterations related to the cranial box, because they have only medulla and hippocampus (Howell et al., 1997).

Hippocampal anomalies usually are reported in the context of widespread cortical malformations (Thom et al., 2002). The etiology of hippocampal atrophy has not been established yet. Some authors suggested complex febrile seizures, status epilepticus and genetic predisposition as possible causal factors (Cendes et al., 1993; Kobayashi et al., 2001). Isolated hippocampal malformations are more rarely identified in MRI studies (Thom et al., 2002). Although hippocampal malformations are frequently associated with epileptic disorders (Kopysc et al., 1980; Elia et al., 1996), none of our SSC patients had epilepsy.

Craniosynostosis affects 1/2500 births (Twigg et al., 2004) and 25% of the cases are represented by identified single-gene mutations (*FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST*, *MSX2* and *EFNB1*). Considering the heterogeneity in the molecular origin, Chun *et al.* (2003) proposed an algorithm for molecular tests on syndromic craniosynostosis. According to these authors, molecular investigation for SCS should start with a mutation screening in *TWIST* gene, followed by the *P250R* mutation on *FGFR3*. Patients herein studied were investigated using this algorithm. Only two, presented the mutation *P250R-FGFR3*. These individuals (8 and 9) also presented major hippocampal anomalies.

This is the first report on neurological and neuroimaging investigation in this condition. Further studies correlating clinical, molecular genetics and neuroimaging findings could lead to a better characterization of Saethre-Chotzen syndrome.

Acknowledgements

The authors thank to Erika Lopes Burrone de Freitas and Professor Maricilda Paland de Mello for molecular investigations and professor Nilma Lúcia Viguetti Campos for chromosomal analysis.

References

- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB. Radiologic classification of malformations of cortical development. *Curr Opin Neurol* 2001;14(2): 145-149.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001; 57(12):2168-2178.
- Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. *Brain Dev* 2002; 24(1):2-12.
- Brueton LA, van Herwerden L, Chotai KA, Winter RM. The mapping of a gene for craniosynostosis: evidence for linkage of the Saethre-Chotzen syndrome to distal chromosome 7p. *J Med Genet* 1992; 29(10):681-685.
- Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 1993; 34:795-801.
- Chotzen F. Eine eigenartige familiaere Entwicklungsstoerung (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus). *Msschr. Kinderheilk* 1932; 55: 97-122.
- Chun K, Teebi AS, Azimi C, Steele L, Ray PN. Screening of patients with craniosynostosis: molecular strategy. *Am J Med Genet* 2003; 120(4):470-473.
- Elia M, Musumeci SA, Ferri R, Greco D, Romano C, Del Gracco S, Stefanini MC. Saethre-Chotzen syndrome: a clinical, EEG and neuroradiological study. *Childs Nerv Syst* 1996; 12(11):699-704.
- Freitas ECLB, Nascimento, MD, Mello MP. Gil-da-Silva-Lopes VL. Saethre-Chotzen syndrome caused by Q289P mutation in FGFR2 gene. (submitted).
- Howell BW, Hawkes R, Soriano P, Cooper JA.. Neuronal position in the developing brain is regulated by mouse disabled-1. *Nature* 1997; 389: 733-737.

Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CAM, et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001; 56:166-72.

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* 1980; 56(2): 195-204.

Lewanda AF, Green ED, Weissenbach J, Jerald H, Taylor E, Summar ML, Phillips JA 3rd, Cohen M, Feingold M, Mouradian W, et al. Evidence that the Saethre-Chotzen syndrome locus lies between D7S664 and D7S507, by genetic analysis and detection of a microdeletion in a patient. *Am J Hum Genet* 1994; 55(6):1195-1201.

Nascimento SR, de Mello MP, Batista JC, Balarin MA, Lopes VL. Clinical findings in four Brazilian families affected by Saethre-Chotzen syndrome without TWIST mutations. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41(3):250-255.

Pantke OA, Cohen MM Jr, Witkop CJ Jr, Feingold M, Schaumann B, Pantke HC, Gorlin RJ. The Saethre-Chotzen syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11(2):190-225.

Paznekas WA, Cunningham ML, Howard TD, Korf BR, Lipson MH, Grix AW, Feingold M, Goldberg R, Borochowitz Z, Aleck K, Mulliken J, Yin M, Jabs EW. Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TWIST and FGFR mutations. *Am. J. Hum. Genet* 1998; 62: 1370-1380.

Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1994; 8(1):98-103.

Reardon W, Wilkes D, Rutland P, Pulleyn LJ, Malcolm S, Dean JC, Evans RD, Jones BM, Hayward R, Hall CM, Nevin NC, Baraister M, Winter RM. Craniosynostosis associated with FGFR3 pro250arg mutation results in a range of clinical presentations including unsutural sporadic craniosynostosis. *J Med Genet* 1997; 34(8):632-636.

Saethre M. Ein Beitrag zum Turmschaedelproblem (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie). *Dtsch. Z. Nervenheilk* 1931; 119: 533-555.

Thom M, Sisodiya SM, Lin WR, Mitchell T, Free SL, Stevens J, Scaravilli F. Bilateral isolated hippocampal malformation in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002; 58(11): 1683-1686.

Twigg SR, Kan R, Babbs C, Bochukova EG, Robertson SP, Wall SA, Morriss-Kay GM, Wilkie AO. Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(23):8652-8657.

van Herwerden L, Rose CS, Reardon W, Brueton LA, Weissenbach J, Malcolm S, Winter RM. Evidence for locus heterogeneity in acrocephalosyndactyly: a refined localization for the Saethre-Chotzen syndrome locus on distal chromosome 7p--and exclusion of Jackson-Weiss syndrome from craniosynostosis loci on 7p and 5q. *Am J Hum Genet* 1994; 54(4): 669-74.

Table 1- Classification and distribution of CNS anomalies in SCS

1. Neural tube and hindbrain defects (5/10) a. Chiari I anomaly (5)
2. Alterations of posterior fossa(6/10) a. Cerebellar i. Focal Hypoplasia (Barkovich's IA) 1. Vermian (1) ii. Generalized Hypoplasia (Barkovich's IB) 1. With enlarged 4th ventricle, Dandy-Walker continuum (1) b. Dura Matter and CSF spaces i. Mega Magna Cisterna (3) ii. Tentorium Cerebelli insertion 1. Higher (1)
3. Commissural Alterations (8/10) a. Corpus callosum i. Hypogenesis (1) b. Hippocampal i. Bilateral (4) ii. Unilateral (1) iii. Axis orientation (4) c. Alterations of hypothalamohypophysial axis (3)
4. Malformation of cortical development (MCD) (4/10) a. MCD due to abnormal neuronal migration i. Pachygyria (1) b. MCD – not otherwise classified (4)
5. Anatomical Notes (8/10) a. Frontal anteriorization (2) b. Temporal anteriorization (2) c. Anterior and posterior Clinoidal pneumatization (1) d. Cavum persistence (1) e. Enlarged perivascular spaces (2)
6. Calvarial alterations (10/10) a. Brachycephaly (10) b. Olimpic forehead (6) c. Turricephaly (6) d. Cranial base alteration (2)

Table 2- Age at time of evaluation, gender, neurological and neuroradiological findings in SCS

ID	Age	Sex	Neurological findings	Neuroimaging
1	7	F	Brachycephaly, ptosis, passive hypotonia.	Olimpic forehead, turricephaly, Chiari I, prominent sylvian fissure
2	13	F	Brachycephaly, active and passive hypotonia, frontal hypomimy, ptosis, motor incoordination	Turricephaly, olimpic forehead, occipital bone hypoplasia, Chiari I, basilar invagination (with brainstem compression) volumetric reduction of the posterior portion of the pyramid of cerebellar vermis, megacisterna Magna, high insertion of tentorium, thin hippocampus with large choroidal fissures, thick cortex with reduction of the frontal, superior temporal and medium occipital sulci.
3	8	F	Brachycephaly, frontal hypomimy, ptosis, right facial hyposensitivity, active and passive hypotonia, reduced equilibrium	Brachycephaly, posterior fossa enlargement, "empty sella", thin hippocampus, high signal on FLAIR with parenchymal retraction
4	12	F	Brachycephaly, ptosis, hypoacusis	Brachycephaly, Chiari I, cranial base malformation
5	22	F	Brachycephaly, frontal hypomimy, motor incoordination	Brachycephaly, irregular line of hyperintensity and T1 hypointensity around the lateral ventricles occipital horns and atrium of the left lateral ventricle, Chiari I, left hippocampal asymmetry
6	7	M	Brachycephaly, frontal hypomimy, ptosis, amaurosis, incoordinated ocular movements	Olimpic forehead, turricephaly, craniofacial disproportion, corpus callosum hypoplasia, abnormal hippocampal shape and axial orientation, enlarged perivascular spaces, megacisterna Magna with IV ventricle communication (DWV)
7	2	F	Brachycephaly, ptosis, passive hypotonia	Brachycephaly, olimpic forehead, frontal and temporal anteriorization, abnormal orientation of the hippocampal axis, enlarged perivascular spaces
8	3	M	Brachycephaly, ptosis, passive hypotonia	Olimpic forehead, brachycephaly, "empty sella", frontal and temporal anteriorization, abnormal hippocampal axis orientation, hippocampal malformation (large coronal sulci, prominent cortex poor differentiation of the cortico-subcortical transition
9	43	F	Brachycephaly, ptosis	Brachycephaly, lateral ventricle asymmetry, clinoidal pneumatization, Chiari I, abnormal hippocampal axis orientation (verticalization of gyri, with "cortex in cortex" aspect), hippocampal malformation.
10	13	M	Brachycephaly, ptosis, passive hypotonia	Brachycephaly, olimpic forehead, "empty sella"

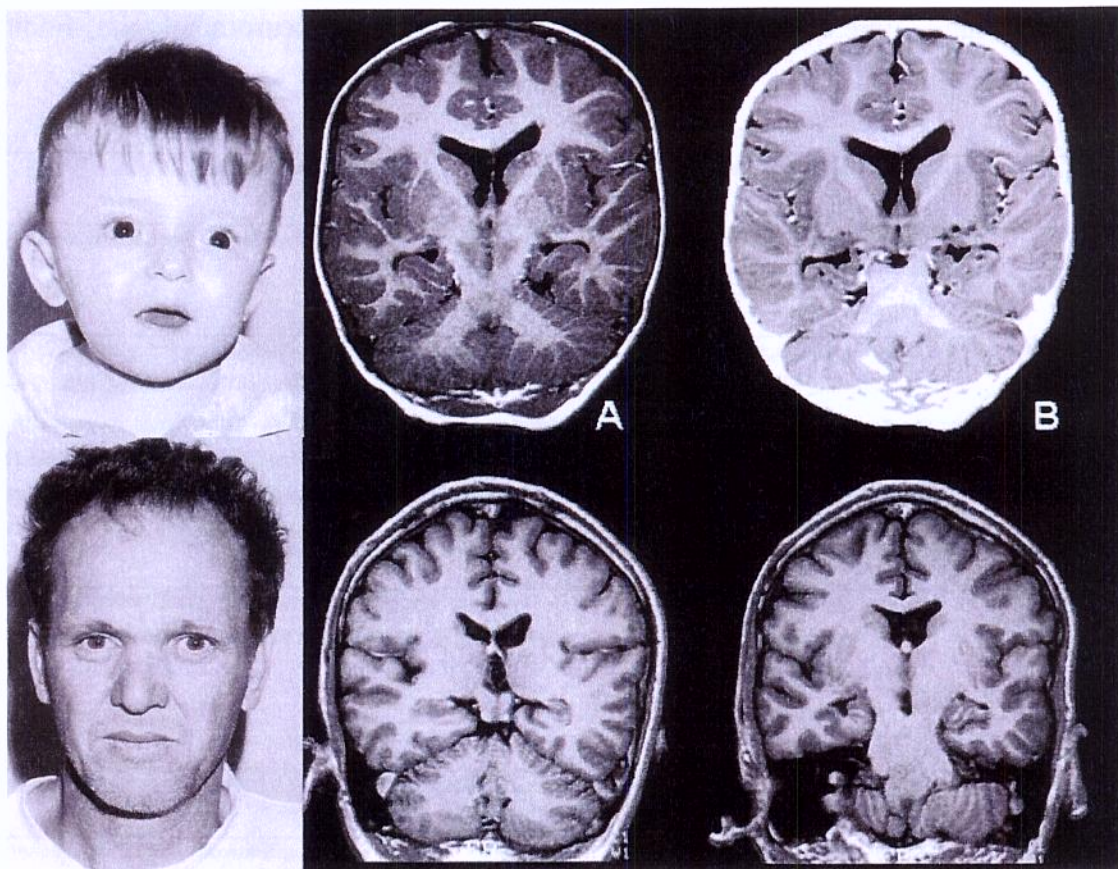


Figure 1- Patients 8 and 9, (Son and father respectively). Marked hippocampal asymmetry with abnormal hippocampal formations and axis orientation.

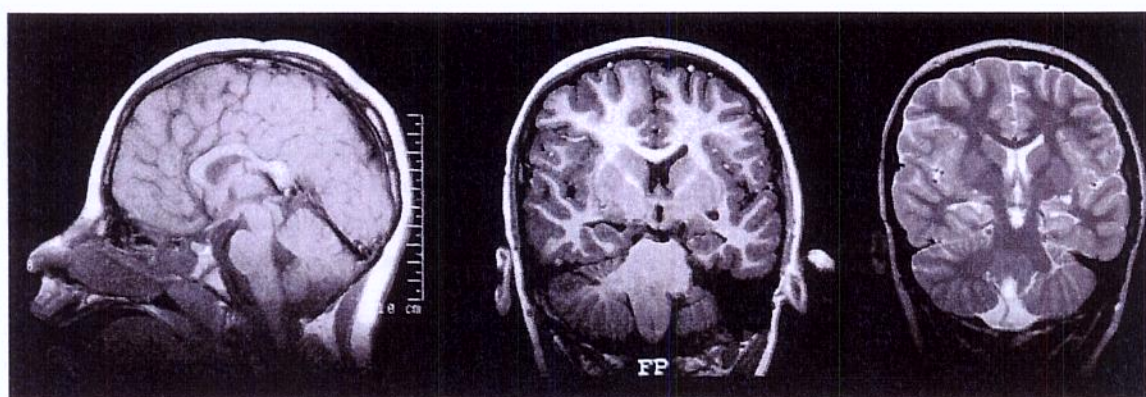


Figure 2- MRI (patient 6) sagittal T1WI, Coronal T1 and T2 WI . Brachycephaly; peculiar corpus callosum morphology, abnormal hippocampal formation and axis orientation.

5.3- CAPÍTULO 3

Síndrome Blefaroqueilodôntica

NEUROLOGICAL FINDINGS ON BLEPHAROCHEILODONTIC SYNDROME

Silvyo David Araújo Giffoni, MD¹; Flávia F Rodrigues⁴; Fernando Cendes, MD, PhD²; Marcelo Valente, MD, PhD³; Elba CSC Etchebehere, MD, PhD⁴; Edwaldo E. Camargo, MD, PhD⁴; Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes, MD, PhD¹

1. Department of Medical Genetics, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil.
2. Department of Neurology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil.
3. Department of Radiology, Instituto da Criança, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo-SP, Brazil.
4. Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil.

Running Title: Giffoni et al.

BCD syndrome

Adresss reprint to: Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, Departamento de Genética Médica, FCM / UNICAMP, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. Caixa Postal 6111, CEP 13084-971, Campinas, SP, Brasil.

E-mail: vlopes@fcm.unicamp.br

Submitted to Cleft Palate Craniof J

ABSTRACT

We investigated four patients from the same family with BCD syndrome by clinical investigation, dysmorphological and neurological examination, as well as magnetic resonance image (MRI). We detected localized passive hypotonia in all of them. MRI showed unspecific findings in two cases and a paleocortex alteration in other. Single-photon emission computed tomographic (SPECT) was performed in two patients. In one of them it was observed hipoperfusion of frontal lobes, cingulate gyrus, mesial portion of right temporal lobe and cerebellar hemispheres. In view of the rarity of this condition these findings might have any importance on natural history of the BCD syndrome. We suggest that CNS investigation should be a new focus of attention on this disorder.

KEY WORDS: ectodermal dysplasia, natural history, cleft lip/palate, CNS anomalies, MRI, SPECT.

INTRODUCTION

Blepharocheilodontic syndrome is a rare autosomal dominant ectodermal dysplasia of variable expressivity, that could be misdiagnosed or even take years to diagnose. The first report was accomplished by Elschnig (1912, apud Allanson & McGillivray, 1985). He described the association among ectropion of the lower eyelids, hypertelorism, and cleft lip and palate. Dental anomalies began to be observed in association to this picture (oligodontia, conical teeth or in crown form) (Allanson and McGillivray, 1985; Guion-Almeida et al., 1998; Gil-da-Silva-Lopes et al., 2003). Other characteristics include distichiasis of the upper eyelids, lagophthalmos, euryblepharon and ankyloblepharon, (Guion-Almeida et al., 1998; Gil-da-Silva-Lopes et al., 2003, Martinhago and Ramos, 2004), pili torti and anorectal anomalies, such as imperforate anus (Gorlin et al., 1996; Guion-Almeida et al., 1998; Gil-da-Silva-Lopes et al., 2003), thyroid disorders (Gil-da-Silva-Lopes et al., 2003, Martinhago and Ramos, 2004).

In view of its rarity, there are few reports on BCD syndrome and none concerning its neurological aspects. We report the neurological investigation performed in four patients affected by BCD syndrome from the same family.

PATIENTS AND METHODS

Four patients (3 females, 1 male), with BCD syndrome from the same family (figure 1) were studied. They were examined by the same clinical geneticist and neurologist. Investigation protocol included a detailed anamnesis, dysmorphological evaluation and neurological examination, as well as magnetic resonance images (MRI). Two individuals were also submitted to brain single-photon emission computed tomography imaging (SPECT).

MRI Studies

Magnetic resonance image (MRI) studies were obtained in a 2-T system. Acquisition was performed in the coronal, sagittal and transaxial plans in a 3-dimensional mode (volumetric). Sagittal T-1-weighted spin-echo images were used to guide the

acquisition plane of the other images (slice thickness, 6 mm, flip angle, 200°; repetition time, 430 milliseconds, echo time 12 milliseconds; acquisition matrix, 130 X 256 pixels, and field of view, 16 X 18 cm). T2-weighted fast spin-echo images were obtained (slice thickness, 3 mm, flip angle, 160 °; repetition time, 4800 milliseconds, echo time 108 milliseconds; acquisition matrix, 256 X 256 pixels, and field of view, 22 X 22 cm). Three-dimensional acquisition was obtained on the sagittal plane, gradient-echo T1-weighted (slice thickness, 1 mm, flip angle, 35 °; repetition time, 22 milliseconds, echo time 9 milliseconds; acquisition matrix, 256 X 220 pixels; field of view, 23 X 25 cm; and pixel size, 1 X 1). Data were transferred, and post-processing was performed using a high-end graphics workstation (O2, Silicon Graphics, Mountain View, Ca). Multiplanar reconstructions (MPR) was performed using Omnipro software (Elsint prestige, Haifa, Israel), which allowed a reconstruction of MRI in any plane

SPECT Studies

Brain SPECT imaging was performed using hexametilpropilaminoxima labeled with technetium-99m (^{99m}Tc-HMPAO). Patients were intravenously injected with ^{99m}Tc-HMPAO 15 minutes after reparation of the radioactive material, resting in a dark quiet room for 10 minutes. After the injection they were required to rest for 10 additional minutes.

Images were acquired in a scintillation camera equipped with a fan beam collimator. Sixty images were acquired, at 6°-intervals for a total of 360°. Images were normalized and a Metz filter was used for attenuation correction. The images were reconstructed in the transaxial, coronal and sagittal planes.

RESULTS

Neurological evaluation observed passive hypotonia in all BCD patients examined. MRI showed unespecific findings in two cases and a paleocortex alteration in another (figure 2). Brain SPECT images were performed in two individuals. In one,

hipoperfusion of frontal lobes, cingulated gyrus, mesial portion of right temporal lobe and cerebellar hemispheres was observed (figure 3). Complete evaluation is described in Table 1.

DISCUSSION

Some syndromes with ectodermal dysplasia could present functional anomalies such as mental retardation (EEC1, EEC3, cleft lip/palate and ectodermal dysplasia, odontotrichomelic syndrome and Ellis-van Creveld dysplasia) or morphologic anomalies such as Dandy-Walker (Ellis-van Creveld dysplasia), semilobar holoprosencephaly (EEC 1) and severe CNS anomalies (New-Laxova syndrome). It could be attributed to pleotropic gene effect as well as the fact of a common embryonary origin from ectodermal tissue (Stevenson, 1993).

In BCD, there are no description of mental retardation. However it would be possible to suppose that some neurological findings could be detected in this condition. Refined techniques such as SPECT and MRI with multiplanar reconstruction were used to evaluate these cases.

History and clinical evaluation of these individuals do not show development nor mental retardation, but all of them had passive hypotonia. Patient 1 also had mild perfusion alterations on SPECT and her MRI, in view of her age, is still inconclusive, due to the myelination process to stay incomplete. This situation is similar to that of patient four who had frontal gyri anomalies seen on MRI. These alterations could be due to a vascular disorder, which is commonly seen in others conditions. Thus, some of these findings may not be directly related to BCD syndrome.

Patient two, however had an unusual abnormality of the paleocortex, which occurs at the same embryonary time as the development of the face. Considering that the clinical spectrum of BCD syndrome is still in delineation, it could be an associated feature.

In view of its rarity, there are few reports on BCD syndrome and none concerning its neurological aspects. Neuroimaging studies in other patients would contribute to better characterize this disorder.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thanks this family for their participation in this study.

REFERENCES

- Allanson JE, McGillivray BC (1985). Familial clefting syndrome with ectropion and dental anomaly-without limb anomalies. *Clin Genet* 27:426-429.
- Elschnig A (1912). Zur Kenntnis der Anomalien der Lidspaltenform. *Klin Mbl Augenheilkd* 50: 17-30. In: Allanson JE, McGillivray BC. 1985. Familial clefting syndrome with ectropion and dental anomaly-without limb anomalies. *Clin Genet* 27:426-429.
- Gorlin RJ, Zellweger H, Curtis MW, Wiedemann HR, Warburg M, Majewski F, Gillessen-Kaesbach G, Prah-Andersen B, Zackai E (1996). Blepharo-cheilo-dontic (BCD) syndrome. *Am J Med Genet* 65:109-112.
- Gil da Silva Lopes VL, Guion-Almeida ML, de Oliveira Rodini ES (2003). Blepharocheilodontic (BCD) syndrome: expanding the phenotype? *Am J Med Genet* 121(3):266-70.
- Guion-Almeida ML, Rodini ESO, Kokitsu-Nakata NM, Bologna-Amantini D (1998). Blepharo-cheilo-dontic (BCD) syndrome: report on four new patients. *Am J Med Genet* 76:133-136.
- Martinhago CD, Ramos ES (2004). Blepharo-cheilo-dontic (BCD) syndrome with agenesis of thyroid broadens the phenotype and extends the discussion about the genes. *Am J Med Genet* 130(4):437-8.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (1993). Human Malformation and Related Disorders, Oxford Monographs on Medical Genetics n.27 v.2, Oxford University Press.

Table 1- Dysmorphological findings, neurological evaluation, MRI and BSI results from the individuals with BCD syndrome

Patient	Age (Years)	Mainly clinical findings	Neurological examination	MRI studies	SPECT
1 (propositus)	2	dysmorphic ears, hypertelorism, euryblepharon, lagophthalmia, ectropion of lower eyelids, inversus epicanthal folds, nasolacrimal obstruction, broad and flattened nasal bridge, maxillary hypoplasia, shortened philtrum, cleft lip and palate, prominent and everted lower lip and increased palmar creases, sparse, curly and fine hair, abnormal eyebrows, distichiasis, oligodontia with conical teeth.	Normal motor and mental development Generalized passive hypotonia	normal	mild hypoperfusion of the frontal lobes, cingulate gyrus, mesial portion of the right temporal lobe and cerebellar hemispheres
2 (mother)	26	low-set ears, elongated face with prognathism, sparse eyebrows, hypertelorism, lower epicanthal folds, ectropion, euryblepharon, lagophthalmia, maxillary hypoplasia, short philtrum, bilateral cleft lip and palate, irregular dentition with conical and missing teeth	Normal intelligence Mild upper limbs passive hypotonia	thin posterior hippocampal portion	Normal
3 (uncle)	28	conic and missing teeth	Normal intelligence Mild upper and lower limbs passive hypotonia	normal	-
4 (2 nd - degree niece)	29	forehead hair sparse, hypertelorism, deep eyes, tendency to lagophthalmia, missing teeth, dental malformation	Normal intelligence Lower limbs passive hypotonia	vascular and gyri malformations in frontal lobe	-

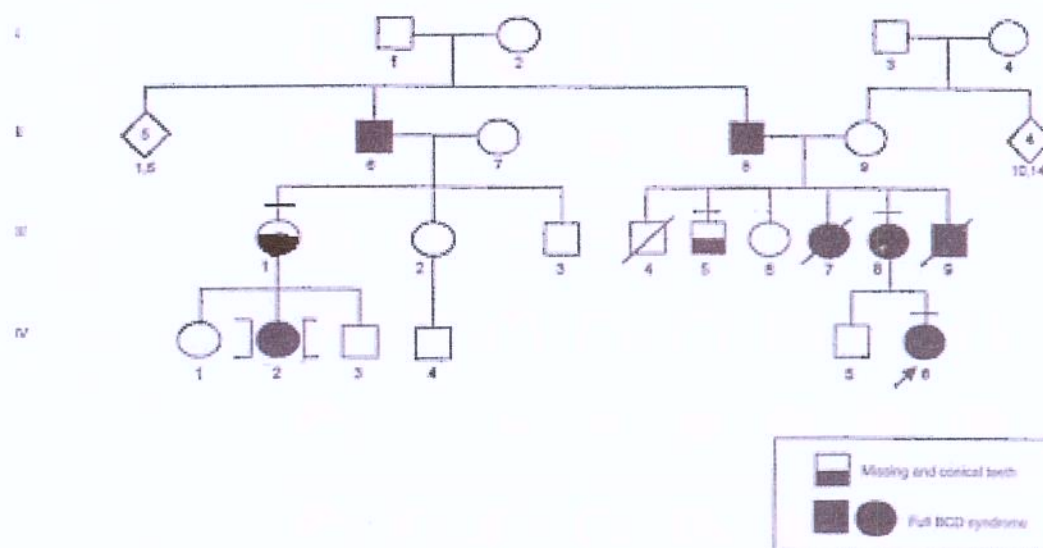


Figure 1- Pedigree of the family

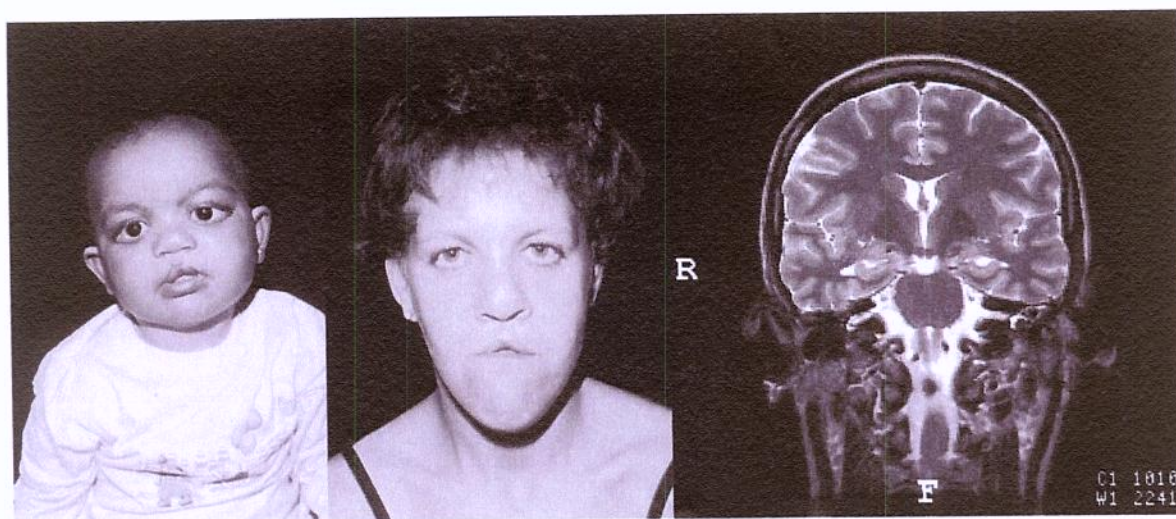


Figure 2- Face of the propositus and her mother. MRI of patient 2 showing a thin posterior hippocampal portion

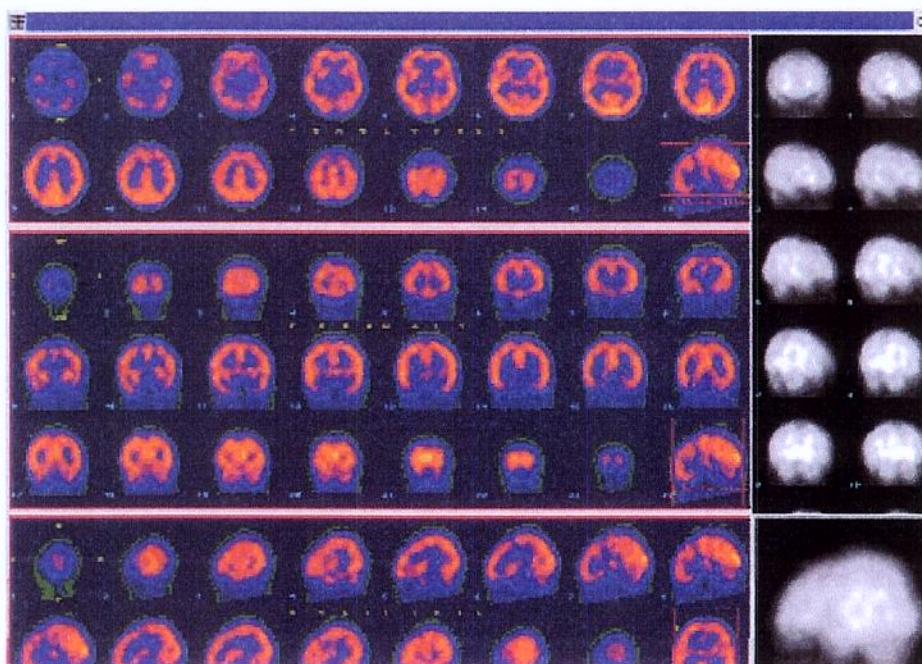


Figure 3- SPECT of the propositus

6- DISCUSSÃO GERAL

Foram estudados três diferentes grupos de anomalias craniofaciais (DLMFH, SSC e BCD), atendidas no ambulatório de Anomalias Craniofaciais da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

O protocolo utilizado foi bastante abrangente e as amostras foram representativas, em vista da raridade dos quadros clínicos estudados. Além disso, a abordagem é inédita. Mais frequentemente que outros estudos prévios, foi observado, nessa amostra, anomalias craniais e em SNC em todos os casos com DLMFH e SSC. Talvez isto tenha ocorrido devido ao uso de ressonância de alta resolução associada à reformatação multiplanar. Dessa forma as anomalias no SNC nesses pacientes não podem ser consideradas observações ocasionais, mas uma parte intrínseca desta condição. Possíveis razões para os trabalhos prévios não apontarem estes dados são a raridade do quadro e a impossibilidade de realizar RM nos pacientes operados (com clips metálicos), bem como ao fato da maioria dos trabalhos ter utilizado TC e RM comum que não são tão sensíveis para comprovar algumas das alterações observadas.

Os DLMFH são defeitos de campo de desenvolvimento (MARTINEZ-FRIAS, 1995) provocados por falência da cápsula nasal (SEDANO et al., 1970) e normalmente são esporádicos (GIL-DA-SILVA-LOPES e MACIEL-GUERRA, submetido).

Nesse projeto, o SPECT foi usado pela primeira vez em DLMFH, como um parâmetro direto de função do SNC. Esta estratégia foi baseado em estudos prévios do autor, em sua tese de mestrado, que caracterizou sinais de comprometimento cerebelar nesses pacientes (GIFFONI et al., in press).

Segundo FINBERG e NEUBÜSER (2002), como os primórdios faciais são derivados da crista de neural e ao fato da face e SNC serem concordantes em termos de desenvolvimento, processos que afetam a formação facial poderiam afetar, também, a formação cortical.

Embora a maioria dos pacientes com DLMFH tenha inteligência normal, retardamento mental pode estar presente em 12% dos casos e agenesia de corpo caloso até 50% (GUION-ALMEIDA et al., 1996).

A análise cromossômica dos 17 pacientes com DLMFH evidenciou uma inversão do cromossomo 9 no caso 2 e 46,XY, add(22)(p13) caso 16. Anomalias cromossômicas associadas com DLMFH são muito raras, mas há dois relatos envolvendo o cromossomo 22 (FRYNS et al., 1993, STRATTON e PAYNE, 1997). A inversão pericêntrica do cromossomo 9 é considerada pela maioria como uma variante normal. (TEO et al., 1995), porém há controvérsias na literatura, onde se encontra vários casos associados com infertilidade ou subfertilidade (TEO et al., 1995), esquizofrenia (KUNUGI et al., 1999) e câncer (YASUHARA et al., 2005). A avaliação cromossômica nos pacientes com SSC e com BCD não demonstrou alterações.

A avaliação neurológica nos DLMFH mostrou alterações cranianas em todos os pacientes, com prevalência de dolicocefalia (70%) e falha óssea frontal (29%). Outros autores já descreveram a associação de anomalias craniofaciais e DLMFH (GUION-ALMEIDA et al., 1996; GIL-DA-SILVA-LOPES e MACIEL-GUERRA, submetido). Dolicocefalia e falha óssea frontal poderiam ser explicadas pela falha de desenvolvimento da cápsula nasal. Outros sinais observados foram hipotonia (94%), descoordenação (59%), desequilíbrio (35%) e hipoacusia (29%).

Nos pacientes com SSC também foram observadas alterações cranianas em todos, com prevalência de braquicefalia (100%), seguida de assimetria facial (90%), ptose palpebral (90%), e hipomímia frontal (30%). Estes sinais poderiam ser explicados pelo fechamento precoce da sutura coronal.

A avaliação neurológica na BCD evidenciou hipotonia passiva nos quatro pacientes.

Os estudos de neuroimagem (RM com reconstrução multiplanar) demonstraram anomalias no SNC de todos os pacientes com DLMFH. Também são observadas variações de normalidade em todos, com predominância da anteriorização frontal (100%), como sugerido por GABRIELLI et al. (1993) e confirmado pelo grupo de trabalho desta pesquisa, usando análise angular de corpo caloso (GIFFONI et al., 2004). Distúrbios de fechamento do tubo neural foram observados em 41% dos pacientes, predominando encefalocele ou ventriculocele (23%). Foram observadas anomalias comissurais em 94%

dos casos. Em 35% estas anomalias comissurais estavam associadas a malformações do desenvolvimento cortical (MCD) e malformações de fossa posterior. Em 23% dos casos estavam, ainda, associadas a perturbações no fechamento do tubo neural.

Nas anomalias comissurais observou-se uma predominância de alterações do corpo caloso (53% com hipogenesia e 17% com agenesia), seguido por alterações hipocampais que chegam a (41%). Alguns trabalhos apontaram mais de 45% dos casos com agenesia do caloso de corpo (DeMYER, 1967; NAIDICH et al., 1988; GUION-ALMEIDA et al., 1996). Aparentemente, estes casos apresentavam, na grande maioria, hipogenezias de corpo caloso, diagnosticadas como agenezias por conta das características semelhantes. Lipomas inter-hemisféricos, também descrito por muitos autores não foram observados nesta amostra (PASCUAL-CASTROVIEJO et al., 1985; NAIDICH et al., 1988; GUION-ALMEIDA et al., 1996; MEGUID, 1993).

70% dos pacientes apresentaram mais de uma malformação cortical, consistente com o envolvimento de diferentes fases de desenvolvimento. A associação mais freqüente foi a heterotopia nodular com o complexo esquizecefalia-polimicrogiria (29%). Malformações do desenvolvimento cortical (MCD) foram observadas em 59% e, nesta amostra de DLMFH, nunca ocorreram isoladamente. Apenas um paciente (16) apresentou alteração comissural e de fossa posteriores sem MCD.

Com a reconstrução multiplanar (MPR) foi possível observar alterações não visualizadas anteriormente com as técnicas de MRI simples ou onde havia restado dúvida como áreas de micropoligiria e erros de migração focais. Em alguns casos, previamente descritos como normais (1, 8, 12, 14 e 16) foi observado encefalocele discreta, alterações girais, anomalia de Chiari, entre outras.

Embora muitas das anomalias corticais observadas nos pacientes sejam consideradas epileptiformes e, estejam freqüentemente associadas com epilepsia, a amostra dessa pesquisa não apresentou muitas alterações eletroencefalográficas, exceto nos pacientes sabidamente epiléticos (29%). Apenas um paciente sem epilepsia apresentou EEG anormal (atividade de fundo lenta). Todos os outros pacientes, apesar das anomalias corticais apresentavam um EEG normal.

Baseados em observações anteriores de sinais de comprometimento cerebelar (GIFFONI, 2000) e, não tendo sido observado alterações importantes no cerebelo, mesmo com o uso da reformatação multiplanar, partiu-se para uma avaliação neurofuncional através do SPECT, visando observar anomalias perfusionais nessa estrutura. Apenas um caso não apresentou alterações perfusionais, 72% apresentaram alterações perfusionais em cerebelo e ponte e 27% sinais de hipoperfusão difusa.

Ponte e cerebelo são estruturas originadas da porção rostral do rombencéfalo (que origina o metencéfalo). Dessa mesma porção, migram células que originarão os arcos branquiais, que participarão da formação da cápsula nasal e da porção facial média e inferior. Assim, as alterações perfusionais podem, também, estar implicadas na etiologia dos DLMFH direta ou indiretamente através de fatores ambientais ou gênicos que atuem modificando o controle migracional rombencefálico.

Baseados nos dados obtidos neste estudo e em revisão de literatura, sugere-se que as anomalias cerebrais sejam uma constante nestas condições. Tais anomalias poderiam ser explicadas por uma predisposição genética variável associada a fatores ambientais que romperiam o processo de formação facial e de SNC em uma fase ontogenética semelhante.

A avaliação neurorradiológica na SSC demonstrou alterações cranianas em todos os pacientes, anomalias comissurais em 80% e anomalia de Chiari em 50%. 20% dos casos de anomalias comissurais estavam associadas com MCD; outros 20% com malformações da fossa posterior e 10% com ambos. Nas anomalias comissurais foi observada uma predominância de alterações hipocâmpais (70%). Todos os pacientes tiveram mais de uma anomalia de SNC consistente, também, com o envolvimento de mais de uma fase de desenvolvimento.

Algumas alterações observadas na avaliação neurológica na SSC não podem ser explicadas pela cranioestenose, principalmente anomalias do fechamento do tubo neural, como Chiari, bem como anomalias comissurais que envolvem hipocampo e corpo caloso. O hipocampo é uma das estruturas ontogênicas mais precoces, fazendo parte do paleocórtex e, não poderia ser afetado pela fusão precoce de suturas. Estudos evolutivos mostram que apenas os peixes poderiam apresentar alterações hipocâmpais relacionadas à caixa craniana, porque eles possuem apenas medula e hipocampo (O BRIAN, 1997).

Os pacientes (8 e 9) da amostra de SSC apresentavam a mutação P250R - FGFR3, a 2ª mutação mais freqüente no quadro após a mutação TWIST. Estes mesmos pacientes também apresentavam um comprometimento hipocampal mais importante.

Normalmente as anomalias hipocampais ocorrem no contexto de malformações corticais difusas (THOM et al., 2002). A etiologia da atrofia hipocampal não foi, contudo, ainda estabelecida. Alguns autores sugerem convulsões febris, estado de mal epilético e predisposição genética como possíveis fatores causais (CENDES et al., 1993; KOBAYASHI et al., 2001). Anomalias hipocampais isoladas são identificadas mais raramente em estudos de RM (THOM et al., 2002). Embora estas malformações estejam freqüentemente associadas com desordens epiléticas (KOPYSC et al, 1980; ELIA et al., 1996), nenhum dos pacientes com SSC analisados aqui era sabidamente epilético, nem apresentava desordens eletroencefalográficas.

Esta é a primeira avaliação neurológica e de neuroimagem na SSC. Baseados nesta, poderão ser propostos estudos adicionais com correlações genético-clínicas, moleculares e de neuroimagem, que poderiam ajudar na melhor caracterização do quadro.

A avaliação por RM na BCD mostrou afilamento da porção hipocampal posterior em um caso (2) e malformações girais e vasculares no lobo frontal em outro (4). O SPECT foi executado em dois, sendo observado, em um deles (caso 1), hipoperfusão de lobos frontais, giro do cíngulo, porção mesial do lobo temporal e hemisfério cerebral direito.

Devido à sua raridade, há poucos estudos sobre a síndrome BCD. Este é o primeiro abordando os aspectos neurológicos e de neuroimagem. Estudos em casuísticas maiores podem contribuir para uma melhor caracterização desta condição clínica.

7- CONCLUSÃO GERAL

Nas anomalias craniofaciais aqui avaliadas, apesar da heterogeneidade, foi demonstrado o envolvimento do sistema nervoso central de modo estrutural ou funcional, colaborando com a teoria de defeito de campo primário do desenvolvimento nesses quadros.

A avaliação de neuroimagem apontou principalmente e malformações do desenvolvimento cortical nos pacientes com DLMFH. Na SCS foi observado um aumento das anomalias comissurais e de fossa posterior.

Alterações neurofisiológicas só foram observadas, em geral, nos pacientes sabidamente epiléticos, apesar da literatura apontar a presença de anomalias eletroencefalográficas acompanhando quadros malformativos de SNC.

O SPECT apontou várias alterações perfusionais envolvendo principalmente órgãos derivados das estruturas rombencefálicas, o que vem corroborar a participação destas na formação da face. Esse exame confirmou, ainda o envolvimento cerebelar observado em indivíduos com DLMFH e apontado já em trabalhos anteriores do grupo que atua nesta pesquisa.

No decorrer do estudo foram observados dois quadros clínicos que foram apresentados em separado. O delineamento de novos quadros é de extrema importância para o seguimento e aconselhamento genético de famílias com pacientes afetados.

Em relação à SSC e BCD trata-se de algo inédito, sem correspondência na literatura, e que vem reiterar a importância da avaliação neurológica detalhada, bem como da investigação de neuroimagem.

Como foi observado, várias das anomalias craniofaciais aqui apresentadas cursaram, com alterações neurológicas, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, em especial na área da fala e comprometimento de SNC. Dessa forma, sugere-se a avaliação neurológica, psicológica, fonoaudiológica e de neuroimagem de forma rotineira desses quadros.

Estes trabalhos poderão prover base a novas investigações, mesmo gênicas, nesses grupos de patologias a partir da correlação clínica, funcional e anatômica do SNC.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AASE, J.M. **Diagnostic dysmorphology**. New York: Plenum Medical Book Company, 1990: 299p.

ALLANSON, J.E.; MCGILLIVRAY, B.C. Familial clefting syndrome with ectropion and dental anomaly without limb anomalies. **Clin Genet**, 27: 426-429, 1985.

AMERICAN CLEFT PALATE-CRANIOFACIAL ASSOCIATION. **Parameters for Evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies**. Chapel Hill, 2000, 30p.

AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY. Guideline seven: a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. **J Clin Neurophysiol**, 3: 158-165, 1986.

AMERICAN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY . Guidelines for standard electrode position nomenclature. **J Clin Neurophysiol**, 8: 200-202, 1991.

BACHIEGA, M.C.M. **Exame neurológico evolutivo da criança normal de 3 a 7 anos de idade: contribuição para a avaliação da fidedignidade das provas**. São Paulo, 1979. (Dissertação – Mestrado - Universidade de São Paulo).

BASTOS, A.C.; COMEAU, R.M.; ANDERMANN, F.; MELANSON, D.; CENDES, F.; DUBEAU, F. et al. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. **Ann Neurol**, 46(1): 88-94, 1999.

BARKOVICH, A.J.; KUZNIECKY, R.I.; DOBYNS, W.B.. Radiologic classification of malformations of cortical development. **Curr Opin Neurol**, 14(2): 145-149, 2001a.

BARKOVICH, A.J.; KUZNIECKY, R.I.; JACKSON, G.D.; GUERRINI, R.; DOBYNS, W.B. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. **Neurology**, 57(12):2168-2178, 2001b.

BRUNELLI, S.; FAIELLA, A.; CAPRA, V.; NIGRO, V.; SIMEONE, A.; CAMA, A.; et al. Germline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. **Nat Genet**, 12(1):94-96, 1996.

BURK, D.; SADLER, T.H. Morphogenesis of median facial clefts in mice treated with diazo-oxo-norleucine (DON). **Teratology**, 27: 385-394, 1983.

CARINCI, F. et al. Genetics of nonsyndromic cleft lip and palate. A review of international studies and data regarding the italian population. **Cleft Palate-Craniofac J**, 37(1): 35-40, 2000.

CENDES, F.; ANDERMANN, F.; GLOOR, P. et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? **Ann Neurol**, 34: 795-801, 1993.

CNS EMBRIOLOGY. Disponível em: < http://www.med.unc.edu/embryo_images/unit-nervous/nerv_https/nervtoc.htm > acesso em 02 de junho de 2005.

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

COHEN, M.M.Jr; SEDANO, H.O.; GORLIN, R.J.; JIRASEK, J.E. Frontonasal dysplasia (median cleft face syndrome): Comments on etiology and pathogenesis. In: **Birth Defects**. OAS, White Plains, 1971. 7, p.117-119.

COHEN, M.M.Jr; GORLIN, R.J.; FRASER, F.C. Craniofacial disorders. In Rimoin, d.l.; Connor, j.m. e PYERITZ, R.E. **Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics**. 3th ed. New York: Crurchill livingston, 1997. I, tomo III, 1121-1148.

COHEN, M.M.Jr. Malformations of craniofacial region. **Am J Med Genet**, 115: 245-268, 2002.

CONCORDET, J.P. Morphogenèse, acide rétinoïque et Soniq Hedgehog **Med Sci**, 10: 570-573, 1994.

COULY, G.; COLTEY, P.; CHERON, G.; ABADIE, V.; MARTELLI, H.; Le DOUARIN, N. Rhombomeres, code Hox, crête neurale et malformations de la face. **Med. Sci**, 10: 151-162, 1994.

COWAN, M. Le développement du cerveau. **Pour la Science**, 25: 95-107, 1979.

CREUZET, S.; COULY, G.; VINCENT, C.; Le DOUARIN, N.M. Negative effect of Hox gene expression on the development of the neural crest-derived facial skeleton. **Development**, 129: 4301-4313, 2002.

DARAB, D.J.; MINKOFF, R.; SCIOTE, J.; SULIK, K.K. Pathogenesis of median facial clefts in mice treated with methotrexate. **Teratology**, 36: 77-86, 1987.

DATTANI, M.T.; MARTINEZ-BARBERA, J.-P.; THOMAS, P.Q.; BRICKMAN, J.M.; GUPTA, R.; MÅRTENSSON, I.-L.; et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. **Nature Genet**, 19: 125-133, 1998.

DeMYER, W. The median cleft face syndrome. Differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip, and palate. **Neurology**, 17: 961-971, 1967.

DEVOUS, M.D. Imaging Function by Single-Photon Emission Computed Tomography. In: ANDREASSEN, N.C. **Brain Imaging: application in Psychiatry**. Washington, American Psychiatry Press, 1989: 147-234.

DIAMENT, A.J.; CYPEL, S. **Neurologia Infantil**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005. p. 736-755. v.1.

DROUIN, J. Les molécules du développement. **Med. Sci**, 12: 143-145, 1996.

ELIA, M.; MUSUMECI, S.A.; FERRI, R.; GRECO, D.; ROMANO, C.; DEL GRACCO, S.; STEFANINI, M.C. Saethre-Chotzen syndrome: a clinical, EEG and neuroradiological study. **Childs Nerv Syst**, 12(11): 699-704, 1996.

El GHOUZZI, V.; Le MERRER, M.; PERRIN – SCHMITT, F.; LAJEUNIE, E.; BENIT, P.; RENIER, D. et al. Mutations of the TWIST gene in the Saethre- Chotzen Syndrome. **Nature Genet**, 15: 42-46, 1997.

EL GHOUZZI V, LAJEUNIE E, LE MERRER M, CORMIER-DAIRE V, RENIER D, MUNNICH A, BONAVENTURE J: Mutations within or upstream of the basic helix-loop-helix domain of the *TWIST* gene are specific to Saethre-Chotzen syndrome. **Eur J Hum Genet**, 7(1):27-33, 1999.

EL GHOUZZI V, LEGEAI-MALLET L, BENOIST-LASSELIN C, LAJEUNIE E, RENIER D, MUNNICH A, BONAVENTURE J: Mutations in the basic domain and the loop-helix II junction of *TWIST* abolish DNA binding in Saethre-Chotzen syndrome. **FEBS**, 492: 112-118, 2001.

ELSCHNIG, A. Zur Kenntnis der Anomalien der Lidspaltenform. **Klin Mbl Augenheilkd**, 50: 17-30, 1912. In: ALLANSON, J.E.; MCGILLIVRAY, B.C. Familial clefting syndrome with ectropion and dental anomaly without limb anomalies. **Clin Genet**, 27: 426-429, 1985.

FACIAL EMBRIOLOGY. Disponível em: <http://www.med.unc.edu/embryo_images/unit-hednk/hednk_https/hednktoc.htm> acesso em 02 de junho de 2005.

FAIELLA, A.; BRUNELLI, S.; GRANATA, T.; D'INCERTI, L.; CARDINI, R.; LENTI, C. et al. A number of schizencephaly patients including 2 brothers are heterozygous for germline mutations in the homeobox gene *EMX2*. **Eur J Hum Genet**, 5(4):186-190, 1997.

FIRNBERG, N.; NEUBÜSER, A. FGF signaling regulates expression of *Tbx2*, *Erm*, *Pea3*, and *Pax3* in the early nasal region. **Dev Biol**, 247(2): 237-50, 2002.

FONSECA, L.F.; PIANETTI, G.; XAVIER, C.C. - **Compêndio de Neurologia Infantil**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002, p 221.

FONTAINE, G.; WALBAUM, R.; POUPARD, B.; BONTE, C.H.; DHELLEMMES, P.; MAQUET, E.; YTHIER, H.; STEVENARD, C.H. - La dysplasie fronto-nasale (a propos de quatre observations). **J. Génét Hum**, 31: 351-365, 1983.

FOX, J.W.; WALSH, C.A. Periventricular heterotopia and the genetics of neuronal migration in the cerebral cortex. **Am J Med Genet**, 65, 19-24, 1999.

FRANCIS-WEST, P.; LADHER, R.; BARLOW, A.; GRAVESON, A. Signalling interactions during facial development. **Mech Dev**, 75: 3-28, 1998.

FREITAS, E.C.L.B.; NASCIMENTO, M.D.; MELLO, M.P.; GIL-DA-SILVA-LOPES, V.L. Saethre-Chotzen syndrome caused by Q289P mutation in FGFR2 gene. (submitted).

FRYBURG, J.S.; PERSING, J.A.; LIN, K.Y. Frontonasal dysplasia in two successive generations. **Am J Med Genet**, 46: 712-714, 1993.

FRYNS, J.P., KLECZKOWSKA, A., van den BERGHE, H. Frontonasal malformation and reciprocal translocation t(15;22)(q22;q13). **Clin Genet**, 46: 46-47, 1993.

GIACHETTI, C.M. **Achados fonoaudiológicos em indivíduos com agenesia de corpo caloso**. Bauru, 1996 (Tese - Doutorado em Ciências dos Distúrbios da Comunicação Humana. Universidade de São Paulo).

GIFFONI, S.D.A. **Displasia Frontonasal: Estudo neurológico, neuropsicológico e neurorradiológico**. Campinas, 2000 (Tese - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas).

GIFFONI, S.D.; GONÇALVES, V.M.; ZANARDI, V.A.; LOPES, V.L. Angular analysis of corpus callosum in 18 patients with frontonasal dysplasia. **Arq Neuropsiquiatr**, 62: 195-198, 2004.

GIFFONI, S.D.; GONÇALVES, V.M.; ZANARDI, V.A.; GIL-DA-SILVA-LOPES, V.L. Cerebellar involvement in midline facial defects with ocular hypertelorism. **Cleft Palate Craniofac J** (in press)

GIL-DA-SILVA-LOPES, V.L. **A Malformação Frontonasal: aspectos patogênicos, etiológicos, clínicos e diagnóstico diferencial**. Campinas, 1995 (Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas).

GIL-DA-SILVA-LOPES, V.L. **A Malformação Frontonasal: estudo genético-clínico de 31 pacientes não portadores de quadros sindrômicos já definidos** Campinas, 1997 (Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas).

GIL-DA-SILVA-LOPES, V.L.; GUION-ALMEIDA, M.L.; DE OLIVEIRA-RODINI, E.S. Blepharocheilodontic (BCD) syndrome: expanding the phenotype. **Am J Med Genet**, 121: 266-270, 2003.

GIL-DA-SILVA-LOPES, V.L.; GUION-ALMEIDA, M.L.; GIFFONI, S.D.A. Frontonasal dysplasia, neuronal migration error and lymphoedema of limbs. **Clin Dysmorphol**, 13(1):35-37, 2004.

GIROUD, A.; MARTINET, M.; DELUCHAT, C. Fissuration faciale médiane. **Arch Anat Histol Embryol**, 52: 207-222, 1969.

GOLLOP, T.R. **Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal**. São Paulo, 1981 (Tese - Doutorado em Ciências - Universidade de São Paulo).

GORLIN, R.J.; ZELLWEGER, H.; CURTIS, M.W.; WIEDEMANN, H.R.; WARBURG, M.; MAJEWSKI, F. et al. Blepharo-cheilo-dontic (BCD) syndrome. **Am J Med Genet**, 65: 109-112, 1996.

GOULDING, M.D.; CHALEPAKIS, G.; DEUTSCH, U.; ERSELIUS, J.R.; GRUSS, P. Pax-3, a novel murine DNA binding protein expressed during early neurogenesis. **EMBO J**, 10: 1135-1147, 1991.

GUERRINI, R.; DOBYNS, W.B. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and frontonasal malformation. **Neurology**, 51: 499-503, 1998.

GUION-ALMEIDA, M.L.; RICHIERI-COSTA, A.; COHEN Jr, M.M. - Frontonasal Dysplasia: analysis of 21 cases and literature review. **Int J Oral Maxillofac Surg**, 25: 91-97, 1996.

GUION-ALMEIDA, M.L.; RODINI, E.S.O.; KOKITSU-NAKATA, N.M.; BOLOGNA-AMANTINI, D. Blepharo-cheilo-dontic (BCD) syndrome: report on four new patients. **Am J Med Genet**, 76: 133-136, 1998.

- GUTON-ALMEIDA, M.L. **Hipertelorismo e defeitos de linha média facial estudo genético clínico de uma amostra de pacientes**. Campinas, 2000 (Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas).
- HONG, S.E.; SHUGART, Y.Y.; HUANG, D.T.; SHAHWAN, S.A.; GRANT, P.E.; HOURIHANE, J.O. et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. **Nat Genet**, 26(1): 93-96, 2000.
- HORI, A. A brain with two hypophyses in median cleft face syndrome. **Acta Neuropathol**, 59: 150-154, 1983.
- HOWARD, T.D.; PAZNEKAS, W.A.; GREEN, E.D.; CHIANG, L.C.; MA, N.; ORTIZ-DE-LUNA, R.I. et al. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen Syndrome. **Nature Genet**, 15: 36-41, 1997.
- HOWELL, B.W.; HAWKES, R.; SORIANO, P.; COOPER J.A. Neuronal position in the developing brain is regulated by mouse disabled-1. **Nature**, 389: 733-737, 1997.
- HU, D.; HELMS, J.A. The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. **Development**, 126: 4873-4884, 1999.
- JACOB, F. l'irrésistible ascension des gènes Hox. **Med Sci**, 10: 145-148, 1994.
- JASPER, H. H. The ten twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalography. **ClinNeurophysiol**, 10:371-375, 1958.
- JOHNSON, V.P.; SWAYZE, V.W.II; SATO, Y.; ANDREASEN, N.C. Fetal alcohol syndrome: craniofacial and central nervous system manifestations. **Am J Med Genet**, 61(4):329-339, 1996.
- KOBAYASHI, E.; LOPES-CENDES, I.; GUERREIRO, C.A.M. et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 56: 166-72, 2001.

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

KREIBORG, S.; PRUZANSKY, S.; PASHAYAN, H. The Saethre- Chotzen Syndrome. **Teratology**, 6: 287-294, 1972.

KRUNLAUF, R.; MARSHALL, H.; STUDER, M.; NONCHEV, S.; SHAM, M.H.; LUMSDEN, A. Hox homeobox genes and regionalisation of the nervous system. **J Neurobiol**, 24: 1328-1340, 1993.

KUNUGI, H.; LEE, K.B.; NANKO, S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. **Schizophr Res**, 40(1): 43-47, 1999.

LAURENT, M. – Gènes, cerveau et développement. **Med Sci**, 12: 996-1000, 1996.

LEES, M.M.; HODGKINS, P.; REARDON, W.; TAYLOR, D.; STANHOPE, R.; JONES, B. et al. Frontonasal dysplasia with optic disc anomalies and other midline craniofacial defects: a report of six cases. **Clin Dismorphol**, 7: 157-162, 1998.

LEFÈVRE, A.B. **Exame neurológico evolutivo**. São Paulo: Sarvier, 1972: 182p.

LEWANDA, A.F.; COHEN Jr, M.M.; JACKSON, C.E.; TAYLOR, E.W.; LI, X.; BELOFF, M. et al. Genetic heterogeneity among craniosynostosis syndromes: mapping the Saethre- Chotzen Syndrome locus between D7S513 and D7S516 and exclusion of Jackson-Weiss and Crouzon Syndrome loci frp 7p. **Genomics**, 19: 115-119, 1994.

Lo NIGRO, C.; CHONG, C.S.; SMITH, A.C.; DOBYNS, W.B.; CARROZZO, R.; LEDBETTER, D.H. Point mutations and an intragenic deletion in LIS1, the lissencephaly causative gene in isolated lissencephaly sequence and Miller-Dieker syndrome. **Hum Mol Genet**, 6(2): 157-64, 1997.

LOWE, L.H.; BOTH, T.N.; FOGLAR, F.M.; ROLLINS, N.K. Midface anomalies in children. **RadioGraphics**, 20: 907-922, 2000.

- LÜDERS, H.O.; LESSER, R.P. **Epilepsy: Electroclinical syndromes**. Springer Verlag, Berlin, 1987.
- McMAHON, A.P.; BRADLEY, A. The Wnt-1 (int-1) proto-oncogene is required for development of a large region of the mouse brain. **Cell**, 62:1073-1085, 1990.
- MARAZITA, M.L.; MOONEY, M.P. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. **Clin Plastic Surg**, 31: 125-40, 2004.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L. Primary midline developmental field I. **Am J Med Genet**, 56: 374-381, 1995.
- MEGUID, N.A. Frontonasal dysplasia, lipoma of the corpus callosum and tetralogy of Fallot. **Clin Genet**, 44, 95-97, 1993.
- MONTENEGRO, M.A.; GUERREIRO, M.M.; LOPES-CENDES, I.; CENDES, F. Bilateral posterior parietal polymicrogyria: a mild form of congenital bilateral perisylvian syndrome? **Epilepsia**, 42(7): 845-9, 2001.
- MONTENEGRO, M.A.; LI, L.M.; GUERREIRO, M.M.; GUERREIRO, C.A.; CENDES, F. Focal cortical dysplasia: improving diagnosis and localization with magnetic resonance imaging multiplanar and curvilinear reconstruction. **J Neuroimaging**, 12(3):224-230, 2002.
- MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **Embriologia clínica**. 7ª ed. São Paulo. Elsevier, 2004. 632p.
- NAIDICH, T.P.; OSBORN, R.E.; BAUER, B.E.; NAIDICH, M.J. Median cleft face syndrome: MR and CT data from 11 children. **J Comp Assist Tomogr**, 12: 57-64, 1988.
- NASCIMENTO, S.R.D.; MELLO, M.P.; BATISTA, J.C.; BALARIN, M.A.S.; GIL-DA-SILVA-LOPES, V.L. Clinical findings in four brazilian families affected by Saethre - Chotzen syndrome without TWIST mutations. **Cleft Pal Craniof J**, 41(3): 250-5, 2004.
- NEVIN, N.C.; LEONARD, A.G.; JONES, B. Frontonasal dysostosis in two successive generations. **Am J Med Genet**, 87: 251-253, 1999.

OPITZ, J.M. The developmental field concept in clinical genetics. **J Pediatr**, 101: 805-809, 1982.

OPITZ, J.M.; GILBERT, E.F. CNS anomalies and the midline as a "developmental field". **Am J Med Genet**, 12:443-455, 1982.

OPITZ, J.M. Blastogenesis and the "primary field" in human development. **Birth Defects**, 29(1): 3-37, 1993.

OPITZ, J.M.; GILBERT, S.F. Developmental field theory and the molecular analysis of morphogenesis: a comment on dr. Slavkin's observations. **Am J Med Genet**, 47: 687-688, 1993.

OPPERMAN, L.A. Cranial sutures as intramembranous bone growth sites. **Dev Dyn**, 219: 472-485, 2000.

PALMINI, A.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F. Prenatal events and genetic factors in epileptic patients with neuronal migration disorders. **Epilepsia**, 35(5): 965-973, 1994

PANDYA, D.N.; KAROL, E.A.; HEILBRONN, D. The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. **Brain Res**, 32: 31-43, 1971.

PASCUAL-CASTROVIEJO, I.; PASCUAL-PASCUAL, S.I.; PÉREZ-HIGUERAS, A. Fronto-nasal dysplasia and lipoma of the corpus callosum. **Eur J Pediatr**, 144: 66-71, 1985.

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**, 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 Genet**, 62: 1370-1380, 1998.

PINSARD, N.; LIVET, M.O.; MANCINI, J. Maduración del sistema nervioso y técnica del examen neurológico en el niño In: **Enciclopedia Médico-Quirúrgica**. Paris. **Pediatría**, E-4090-A10-9: 1-22, 1984.

PIRES-NETO, M.A.; LENT, R. The prenatal development of the anterior commissure in hamsters: pioneer fibers lead the way. **Dev Brain Res**, 72: 59-66, 1993.

PRESCOTT, N.J.; WINTER, R.M.; MALCOLM, S. Nonsyndromic cleft lip and palate: complex genetics and environmental effects. **Ann Hum Genet**, 65: 505-15, 2001.

RAKIC, P.; YACOVLEV, P.I. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. **J Comp Neur**, 132: 45-72, 1968.

REINER, O.; CARROZZO, R.; SHEN, Y.; WEHNER, T.M.; FAUSTINELLA, F.; DOBYNS, W.B. et al. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. **Nature**, 19: 717-721, 1993.

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

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

ROSASCO, S.A.; MASA, J.L. Frontonasal syndrome. **Brit J Plast Surg**, 21: 244-249, 1968.

SADLER, T.W. **LANGMAN: Embriologia médica**: 9ª edição. São Paulo: Atheneu, 1977. 354p.

SCHNEIDER, R.A.; HU, D.; RUBENSTEIN, J.L.R.; MADEN, M.; HELMS, J.A. Local retinoid signaling coordinates forebrain and facial morphogenesis by maintaining FGF8 and SHH. **Development**, 128, 2755-2767, 2001.

SEDANO, H.O.; COHEN Jr, M.M.; JIRASEK, J.E.; GORLIN, R.J. Frontonasal dysplasia. **J Pediatr**, 76: 906-913, 1970.

SEDANO, H.O.; GORLIN, R.J. Frontonasal Malformation as a field defect and in syndromic associations. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 65: 704-710, 1988.

SLAVKIN, H.C. Regulatory issues during early craniofacial development: a summary. **Cleft Palate J**, 27(2): 101-109, 1990.

SPERBER, G.H.; MACHIN, G.A. The enigma of cephalogenesis. **Cleft Palate Craniof J**, 31: 91-96, 1994.

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

STAUDT, M.; SCHROPP, C.; STAUDT, F.; OBLETTER, N.; BISE, K.; BREIT, A. et al. MRI assessment of myelination: an age standardization. **Pediatr Radiol**, 24(2): 122-127, 1994.

STRATON, R.F., PAINE, R.M. Frontonasal malformation with tetralogy of Fallot associated with a submicroscopic deletion of 22q11. **Am J Med Genet**, 69, 287-289, 1997.

SUN, D.; McALMON, K.R.; DAVIES, J.A.; BERNFIELD, M.; HAY, E.D. Simultaneous loss of expression of syndecan-1 and E-cadherin in the embryonic palate during epithelial-mesenchymal transformation. **Int J Dev Biol**, 42: 733-736, 1998.

TASSINARI, M.S.; LONG, S.Y. Normal and abnormal midfacial development in the cadmium-treated hamster. **Teratology**, 25: 101-113, 1982.

TEO, S.H.; TAN, M.; KNIGHT, L.; YEO, S.H.; NG, I. Pericentric inversion 9-incidence and clinical significance. **Ann Acad Med Singapore**, 24(2): 302-304, 1995.

THOM, M.; SISODIYA, S.M.; LIN, W.R.; MITCHELL, T.; FREE, S.L.; STEVENS, J.; SCARAVILLI, F. Bilateral isolated hippocampal malformation in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 58(11): 1683-1686, 2002.

THOMPSON, M.W.; McINNES, R.R.; WILLARD, H.F. – **Thompson & Thompson: Genética Médica**: 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 387p

TORRES, F.R.; LOPES-CENDES, I. Aspectos genéticos das malformações do desenvolvimento cortical. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, 8: 163-170, 2002.

TORIELLO, H.V.; RADECKI, L.L.; SHARDA, J.; LOOYENGA, D.; MANN, R. Frontonasal “dysplasia” cerebral anomalies and polydactyly: a report of a new syndrome and discussion from a developmental field perspective. **Am J Med Genet**, Suppl.2: 89-96, 1986.

VAN BOGAERT, P.; DONNER, C.; DAVID, P.; RODESCH, F.; AVNI, E.F.; SZLIWOWSKI, H.B. Congenital bilateral perisylvian syndrome in a monozygotic twin with intra-uterine death of the co-twin. **Dev Med Child Neurol**, 38(2): 166-70, 1996.

VIELLE-GROSJEAN, I.; HUNT, P.; GULISANO, M.; BONCINELLI, E.; THOROGOOD, P. Branchial HOX gene expression and human craniofacial development. **Dev Biol**, 183: 49-60, 1997.

WANG, W.; CHEN, X.; XU, H.; LUFKIN, T. Msx3: a novel murine homologue of the Drosophila msh homeobox gene restricted to the dorsal embryonic central nervous system. **Mech Dev**, 58: 203-215, 1996.

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

WILKIE, A.O. Craniosynostosis: genes and mechanisms. **Hum Mol Genet**, 6(10): 1647-56, 1997.

YASUHARA, T.; OKAMOTO, A.; KITAGAWA, T.; NIKAIDO, T.; YOSHIMURA, T.; YANAIHARA, N. et al. FGF7-like gene is associated with pericentric inversion of chromosome 9, and FGF7 is involved in the development of ovarian cancer. **Int J Oncol**, 26(5): 1209-1216, 2005.

9- *ANEXOS*

From: cleftpalj@allentrack.net

To: vlopes@fcm.unicamp.br

Date: Wed, 6 Jul 2005 01:40:49 UT

Subject: Decision for CPCJ Manuscript 04-179R

Dear Prof. Gil-da-Silva-Lopes:

It is my pleasure to advise you of the acceptance of your manuscript, "Midline facial defect with hypertelorism and Low Grade Astrocytoma. A Previously Undescribed Association" for publication in The Cleft Palate-Craniofacial Journal.

After final copy editing, your manuscript will be forwarded to our publisher, Allen Press, for further handling. Allen Press will be contacting you within the next six to ten weeks regarding author page proofs and manuscript reprint requests. Based on our current schedule, your manuscript will likely appear in either the May or July 2006 issue of the Journal. However, once your manuscript has been forwarded to the publisher, it will be viewable as a preprint in the Articles In Press section at www.cpcjournal.org.

In order to facilitate the publication process, manuscript page proofs will be forwarded to you by email as PDF files. To view the page proofs, you must have Acrobat Reader installed on your computer. A free copy of the reader may be downloaded from <http://www.adobe.com/products/acrobat/>. Allen Press will include directions for returning any edits of the page proofs.

On behalf of the CPCJ and the American Cleft Palate-Craniofacial Association, I would like to invite you to contribute to and participate in our mission by becoming an ACPA member. I have attached some membership information and an application form. I hope you will accept this invitation to join ACPA and add your expertise to our "team".

Again, congratulations on the acceptance of your manuscript, and thank you for contributing to the CPCJ.

With regards,

Jerry Moon, Ph.D.

Editor

The Cleft Palate-Craniofacial Journal

-From: cleftpalj@allentrack.net

To: vlopes@fcm.unicamp.br

Date: Mon, 23 May 2005 18:29:20 UT

Subject: 05-099 - Receipt of New Manuscript by The Cleft Palate-Craniofacial Journal

Dear Prof. Gil-da-Silva-Lopes:

Thank you for your recent submission entitled, "Neurological findings on blefarocheilodontic syndrome" to The Cleft Palate-Craniofacial Journal. We have assigned reference number #05-099 to your manuscript and would ask that you refer to this number in any future correspondence.

If you have not already done so, please be advised that all authors are required to sign and submit a transfer of copyright agreement. Accepted manuscripts cannot be published until we have received an agreement signed by each co-author. In addition, if your manuscript includes identifiable patients photos, you must also submit signed permission forms for each subject. These required forms can be accessed at <<http://cpcj.allentrack.net/cgi-bin/main.plex?el=A1BM4RQ2A6BHY5G4A9G6plmnDrCuvnDKAhDHggQZ>>, and faxed to the CPCJ Editorial Office at fax#(724)934-2280.

You may check on the status of your manuscript by selecting the "Check Manuscript Status" link at the following URL:

<<http://cpcj.allentrack.net/cgi-bin/main.plex?el=A3BM7RQ6A6BHY2F7A9G6plmnDrCuvnDKAhDHggQZ>>

(Please note: Some email software (e.g. AOL) does not support active links in email messages, or links that span more than one text line. If the link above is not active or does not work, please cut and paste the entire link text appearing between "<" and ">" into your browser window. Do not copy any spaces.)

Again, thank you for submitting your manuscript to the CPCJ for publication consideration.

With regards,

Jerry Moon, Ph.D.

Editor

The Cleft Palate-Craniofacial Journal



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 290/2003

Registro CONEP: 7016 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 488/2002

Processo nº 25000.149130/2002-41

Projeto de Pesquisa: *"Estudos de neuroimagem quantitativa em indivíduos com defeitos de linha média facial com hipertelorismo e outras anomalias faciais raras".*

Pesquisador Responsável : Dr.^a Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas / UNICAMP

Área Temática Especial : Genética Humana

Ao se proceder à análise das respostas ao Parecer 1908/2002, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a) foram atendidas as solicitações do referido parecer;
- b) o projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 196/96 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
- c) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada .

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto..

Situação : Projeto aprovado

Brasília, 24 de fevereiro de 2003

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

13083-970
Campinas, SP
13083-970

COMITE DE ETICA EM PESQUISA

Caixa Postal 6117
13083-970 Campinas, SP
☎ (019) 3788-8931
fax (019) 3788-8921

WORLDWIDE WEB: <http://www.unicamp.br/etica>

CEP 2909000

PARECER PROJETO 48802

PARECER

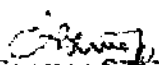
I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "ESTUDOS DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA EM INDIVÍDUOS COM DEFEITOS DE LINHA MÉDIA FACIAL COM HIPERTELORISMO E OUTRAS ANOMALIAS CRÂNIO-FACIAIS RARAS"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a inclusão de investigação neuropsicológica e fonoaudiológica, a serem realizadas no Ambulatório de Dismorfologia Crânio-Facial do Hospital das Clínicas da UNICAMP, com a participação dos pesquisadores Profa. Dra. Maricilda Palandt de Mello, Profa. Dra. Cristina B.L. Lacerda, Profa. Dra. Silvia Ciasca e os alunos de pós-graduação Érika Cristina L. B. de Freitas, Silvyo D. Araujo Ciffloni e Ana Paula A. Meirelles, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP

☎ (0__19) 3788-8936

fax (0__19) 3788-8925

✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 16/12/03
(PARECER PROJETO 488/02)

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ESTUDOS DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA EM INDIVÍDUOS COM DEFEITOS DE LINHA MÉDIA FACIAL COM HIPERTELORISMO E OUTRAS ANOMALIAS CRÂNIO-FACIAIS RARAS”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou Emenda que inclui a Tese de Doutorado intitulada **“MALFORMAÇÃO FRONTAL NASAL: ESTUDO GENÉTICO CLÍNICO DE 31 INDIVÍDUOS NÃO PORTADORES DE QUADROS SINDRÔMICOS JÁ DEFINIDOS”**, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometerem.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Titulo do projeto: ESTUDOS DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA EM INDIVÍDUOS COM DEFEITOS DE LINHA MÉDIA FACIAL 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.

QUAIS AS 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.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Essa investigação, junto com os 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. (OXX19) 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 Lúcia Gil da Silva Lopes ou o Dr. Silvyo David Araújo Giffoni, durante consulta ou a pelo tel (OXX19) 3788-8908.

A secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas- UNICAMP, tel. (OXX19) 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

Título do projeto: ESTUDOS DE NEUROIMAGEM QUANTITATIVA EM INDIVÍDUOS COM DEFEITOS DE LINHA MÉDIA FACIAL 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 de 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.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado



Week	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							
51							
52							

DATE	INITIALS	SUPERVISOR	SUBORDINATE

Copyright © 2006 John Wiley & Sons, Inc.

- | | |
|--|--|
| ☐ 1. NOME COMPLETO DO ALUNO | ☐ 2. ENDEREÇO COMPLETO DO ALUNO |
| ☐ 3. CIDADE | ☐ 4. ESTADO |
| ☐ 5. DATA DE NASCIMENTO | ☐ 6. SEXO |
| ☐ 7. RACIA | ☐ 8. NÍVEL DE ESTUDO |
| ☐ 9. ANO DE INGRESSO | ☐ 10. TURMA |
| ☐ 11. DATA DE MATRÍCULA | ☐ 12. VALOR DA MATRÍCULA |
| ☐ 13. VALOR DO DIÁRIO | ☐ 14. VALOR DO MATERIAL |
| ☐ 15. VALOR DO ALMOÇO | ☐ 16. VALOR DO LANCHE |
| ☐ 17. VALOR DO TRANSPORTE | ☐ 18. VALOR DO OUTRO |
| ☐ 19. VALOR DO TOTAL | ☐ 20. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 21. VALOR DO PAGAMENTO | ☐ 22. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 23. VALOR DO RESTANTE | ☐ 24. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 25. VALOR DO RESTANTE | ☐ 26. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 27. VALOR DO RESTANTE | ☐ 28. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 29. VALOR DO RESTANTE | ☐ 30. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 31. VALOR DO RESTANTE | ☐ 32. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 33. VALOR DO RESTANTE | ☐ 34. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 35. VALOR DO RESTANTE | ☐ 36. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 37. VALOR DO RESTANTE | ☐ 38. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 39. VALOR DO RESTANTE | ☐ 40. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 41. VALOR DO RESTANTE | ☐ 42. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 43. VALOR DO RESTANTE | ☐ 44. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 45. VALOR DO RESTANTE | ☐ 46. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 47. VALOR DO RESTANTE | ☐ 48. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 49. VALOR DO RESTANTE | ☐ 50. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 51. VALOR DO RESTANTE | ☐ 52. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 53. VALOR DO RESTANTE | ☐ 54. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 55. VALOR DO RESTANTE | ☐ 56. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 57. VALOR DO RESTANTE | ☐ 58. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 59. VALOR DO RESTANTE | ☐ 60. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 61. VALOR DO RESTANTE | ☐ 62. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 63. VALOR DO RESTANTE | ☐ 64. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 65. VALOR DO RESTANTE | ☐ 66. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 67. VALOR DO RESTANTE | ☐ 68. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 69. VALOR DO RESTANTE | ☐ 70. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 71. VALOR DO RESTANTE | ☐ 72. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 73. VALOR DO RESTANTE | ☐ 74. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 75. VALOR DO RESTANTE | ☐ 76. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 77. VALOR DO RESTANTE | ☐ 78. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 79. VALOR DO RESTANTE | ☐ 80. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 81. VALOR DO RESTANTE | ☐ 82. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 83. VALOR DO RESTANTE | ☐ 84. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 85. VALOR DO RESTANTE | ☐ 86. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 87. VALOR DO RESTANTE | ☐ 88. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 89. VALOR DO RESTANTE | ☐ 90. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 91. VALOR DO RESTANTE | ☐ 92. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 93. VALOR DO RESTANTE | ☐ 94. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 95. VALOR DO RESTANTE | ☐ 96. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 97. VALOR DO RESTANTE | ☐ 98. VALOR DO RESTANTE |
| ☐ 99. VALOR DO RESTANTE | ☐ 100. VALOR DO RESTANTE |

☒ CONFIDENTIAL ☐ DISSEMINATION RESTRICTED

[illegible]

☐ K	☐ 2.4	☐ TRANSFORME	☐ 2220. 2.4
☐ 50	☐ POL. COM. CC	☐ MEXICANO	☐ 2220. 2.4
☐ 2.4	☐ ANOMIA. R. O. PROSECUTORA		☐ 2220. 2.4
☐ O. 2.4			☐ 2220. 2.4

Date				Date of transcription		Page	
Case	Sex	Age	Weight	Height	Vital signs		
☐	☐	☐	☐	☐			

ESCALA DE RIESGO		SUPERIOR		INFERIOR	
☐ INCOMPLETO	☐ COMPLETO	☐ COMPLETO	☐ INCOMPLETO		
COMENTARIO					
☐	☐	☐	☐		

F100 AIRCRAFT		SUPER OR		ANALYST	
☐ AVAILABLE	SPARE	CRW	☐ COMPLETE	☐ INCOMPLETE	
PIL					CLASS
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4		

FUGLUND INDEX		SUPERIOR		AN AREA
☐ INCOMPLETE	DATE	CARD	☐ COMPLETE ☐ INCOMPLETE	
				PAGE

[illegible]

DATE	CODE	UP
DETON ☐ RESIDENCIAL ☐ EMPALHO ☐ RECAPO		REABRILHO
ENCARGAMENTO POR ☐ NO. GREGAR ☐ EXTERNO		

DATA	CHAVE	UF
VALOR	ESPECIALIDADE	

Por meio deste instrumento, o abaixo assinado pede consulta no Ambulatório de Genética Clínica, autoriza a realização de exames necessários ao esclarecimento de sua doença, a tomada de suas fotografias e sua eventual utilização para fins didáticos e/ou científicos.

II - ANAMNESE

PÉRIODO		LOCAL		NÍVEL	
☐ SIM	☐ NÃO				
CURSOS DE GRADUAÇÃO		SEM	DIPO MONUMENTOS PÉTIMO	INTERMEDIÁRIA	SÓCIO PESSOAL COM GRADUAÇÃO
NÍVEL			NÍVEL	☐ PORTUGUÊS	☐ FRANCÊS
				☐ INGLÊS	
INTERCOMUNICAÇÃO					
☐ NEGRITUDINISMO	☐ FENOMENOLOGIA	☐ FENOMENOLOGIA	☐ IMPORTÂNCIA GRATE	☐ IMPORTÂNCIA	
☐ INTERCULTURALISMO	☐ FENOMENOLOGIA	☐ FENOMENOLOGIA	☐ FORMA GENERALIZADA		
☐ FENOMENOLOGIA	☐ FENOMENOLOGIA	☐ FENOMENOLOGIA	☐ GÊNEROS		

1099th 12 • FCM0264 • 07029 • TWA-93

INFECÇÕES AGUDAS			
☐ HEPATITE	☐ ENTERITE	☐ RUPTURA	☐ SARAMPO
☐ CARISSIDA	☐ ITU	☐ SIFILIS	☐ OUTRA
PERÍODO			
INFECÇÕES CRÔNICAS			
☐ AIDS	☐ ASMA BRÔNQUICA	☐ DIABETES	☐ INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
☐ HANSENÍASE	☐ EST	☐ GASTROENTEROALIMENTAR	
☐ EPIDERMITE	☐ OUTRA		
INFECÇÕES			PERÍODO
☐ HEPATITE	☐ ANT-TUBERCULOSE	☐ OUTRA	
OBSERVAÇÕES			
FACTORES RISCOS			
☐ ALERGIA	EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO	RAÇA	
☐ HEMOTOMIA	EXPO	☐ SINTOMA	
☐ TRAUMATISMO	PERÍODO	☐ ADJUVANTE	
☐ ANGIOPLASTICA		☐ OUTRA	
OBSERVAÇÕES			
FACTORES CLÍNICOS			
☐ NEGATIVO	☐ SINTOMAS	☐ ANTERIORES	☐ ANTI-EMÉTICOS
☐ TRANSPLANTES	☐ COMBUSTÍVELS	☐ ANTI-EMÉTICOS	☐ HORMONOS
☐ ANALGESICOS	☐ OUTRA		
ESPECIFICAR DOSES E DOSES			
PERÍODO	TIPO	ALÉRGICA	OBSERVAÇÕES
	GRANDES DOSES	☐ USO CRÔNICO	
ESPECIFICAR E TIPO DE ANTIDOTAGEM			
☐ NEGATIVO	☐ ANTI-EMÉTICOS	☐ OUTRO	
OBSERVAÇÕES			
EXAMES SUBJETIVOS			
☐ NEGATIVO	SINTOMAS	ESPECIFICAR	PERÍODO
☐ OUTRO	☐ SINTOMAS	ULTRASSOM	
	☐ SINTOMAS	☐ OUTRO	
DADOS PATIÊNCIAS			
☐ NEGATIVO	☐ ENTERITE CRÔNICA	☐ EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO ATÉ 5 VES ANTES DA REDUÇÃO	
☐ OUTRO			
C - PARTO			
TIPO			
☐ NORMAL	☐ PÉRCUT	☐ CESÁREA	
LOCAL			
☐ HOSPITALAR	ESPECIFICAR	☐ DOMICÍLIO	☐ OUTRO
ASSISTIDO POR			
☐ MÉDICO	☐ PARTEIRA	☐ OUTRO	
ANESTESIA			
☐ LOCAL	☐ REGIONAL	☐ PERIDURAL	☐ GERAL
☐ SEDUÇÃO	☐ OUTRO		
TRABALHO EM PARTO	PERÍODO EXPOSICÃO	RUPTURA DA BOLHA	
HORAS	MINUTOS	☐ OPORTUNA	☐ PRECOCE
APRESENTAÇÃO			
☐ CEFÁLICA	☐ FETAL	☐ CÔRNIC	OPERAÇÃO DE CÔRNIC
☐ TRANSVERSAL	☐ OUTRA		☐ SIM
LOCAL DO PARTO			
☐ CLÍNICA	☐ OUTRO	☐ NÃO SE	☐ NÃO SE
OBSERVAÇÕES			

FIM (3) - HEMODINÂMICA - 1993

211

GENITAIS E CARACTERES SEXUAIS SECUNDÁRIOS
MASCULINO

☐ SEM ☐ CAPOCULADA ☐ INTERMEDIÁRIA ☐ INDETERMINADA
☐ TESTÍCULO RETRAÍD. ☐ PROMINENTE ☐ HIPOPLASIA DE ESCROTUM ESQUERDO

PÊLOS

COMO EM MENINO

☐ SEM ☐ NA ☐ COMEÇANDO ☐ AUMENTANDO ☐ REGULADO

FORMAÇÃO

☐ SALVO PROLIFERAÇÃO ☐ PERMANENTE ☐ PROGRESSIVA ☐ PERMANENTE ☐ PERMANENTE

☐ SEM INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO EM VÁRIAS ☐ INFLAMAÇÃO ANTERIORE ☐ PERMANENTE

☐ SEM INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO EM VÁRIAS ☐ INFLAMAÇÃO ANTERIORE ☐ PERMANENTE

PELOS ANCAIS

☐ AUSENTES ☐ PRESENTES

FEMININOS

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ DESPONTANEA ☐ CLITOROMEGALIA ☐ DESPONTANEA

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ DESPONTANEA ☐ CLITOROMEGALIA ☐ DESPONTANEA

PELOS PUBICOS

☐ TAMPÃO ☐ DESPONTANEA ☐ AUSENTES ☐ ESCASSOS

AMBRIGOS

MUSCULATURA

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

☐ SEM ☐ INFLAMAÇÃO ☐ INFLAMAÇÃO

214



EVOLUÇÃO DO PERÍMETRO CRANIANO

PACIENTE

NOME PRE-MATRÍCULA

IDADE

DATA

HORA

UNIDADE DE SAÚDE

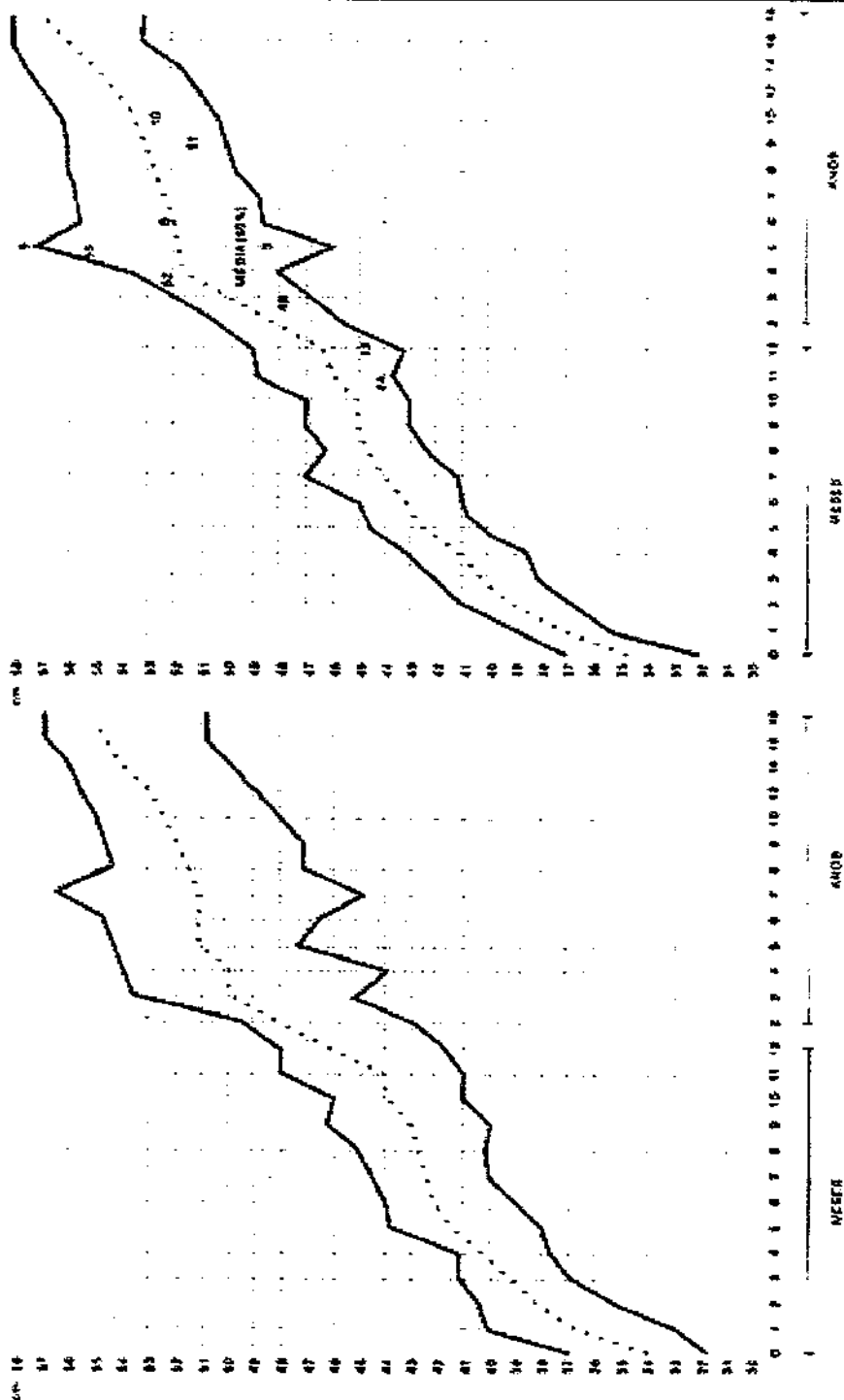
UNIDADE RESPONSÁVEL PELO ATENDIMENTO

32 - - - - - NEUROLOGIA INFANTE

PERÍMETRO CEFÁLICO

MENINAS

MENINOS



Perímetros cefálicos de 0 a 1 ano, Diamant 1957; de 1 a 2 anos e 6 a 10 anos, Marcandés & col. 1971; de 3 a 7 anos, Diamant & Rodrigues, 1976; 12 anos em diante, Mathews, 1968

27-2384 - MC 00340 407/93

EQUILÍBRIO ESTÁTICO

PROVAS	TEMPO	Discriminação				
		3	4	5	6	7 anos
26 - rejeição no indicador	10"				5	
20 - agachada (o.e.)	10"				6	
16 - uma perna flexada	10"				6	
12 - equilíbrio numa pé no	30"				6	
10 - equil. pontas do pé (o.e.)	30"				5	6
25 - pontas do pé com o calcanhar (o.e.)	10"				5	
24 - pontas do pé com o calcanhar (o.e.)	10"				4	
9 - posição de Romberg (o.f.)	30"				3	
6 - posição de Romberg (o.e.)	30"					

NOTA: Marcar com um círculo a resposta normal presente.
Marcar com sinal negativo onde fracassou

(o.e.) = olhos abertos
(o.f.) = olhos fechados

EQUILÍBRIO DINÂMICO

PROVAS	Discriminação				
	3	4	5	6	7 anos
49 - saltar lateralmente				5	6
48 - pular num pé só				4	5
32 - andar para trás com calcanhar na ponta do pé				5	
50 - saltar para a frente				4	
47 - pular com pé esquerdo				4	
46 - pular com pés juntos				4	
45 - saltar quando				4	
44 - saltar 30 cm. parado				4	
43 - saltar 30 cm. correndo				4	
31 - andar com calcanhar na ponta do pé				4	
38-39 - subir e descer escada sem apoiar alternadamente os pés				3	
33 - andar na ponta dos pés				3	
42 - correr com os pés juntos					
30 - andar para trás passando corrimão					
32 - pegar objeto com auxílio da outra mão					
36-37 - subir e descer escada sem apoiar					
27 - andar em linha reta					

NOTA: Marcar com círculo a resposta presente Com sinal negativo onde fracassou

COORDENAÇÃO TRONCO-MEMBROS

Özetin İçeriği

	sim	nao
- audiodisco cassete	5	6
- filme com lópis	5	6
- copiar imagem	5	6
- filme com marcador esp	4	5
- arrastar no marcador	4	5
- círculos com dedo marcador	4	5
- abrir uma mão fechar outra	4	
- polegar nos dedos	4	
- sentar firme alternando pés	4	
- jogar bola no ar	4	
- copiar quadrado	4	
- copiar círculo	4	
- errar a linha ao correr		3
- fazer bola de papel	3	
- index - nariz (at)	3	
- copiar cruz		3
- virar página enumeradamente	3	
- index - nariz (o e)		3
- jogar bola de tênis em direção ao examinador		
- copiar trapo velho		
- chutar bola		
- construir torre de 3 cubos		

2. Negar com circulo e respeito presente Com sinal negativo onde processou
 10 e 10 outros abertas
 10 f : outras fechadas

Order Number:

	3	4	5	6	7	CRS
84 - depth of water from 0000						5
85 - max. trans. flexion possible						4

SINCINESIAS

89 - prova das "manonetes"						
88 - mostrar dentes						
87 - entugar língua						
86 - mão, mão!						
85 - se - não						
84 - pular com dedos						
83 - correr no ao carretel						
82 - fazer bola de papel com mão <u>são</u> dominante						
81 - fazer bola de papel com mão <u>dominante</u>						
80 - calcular com: <u>dois</u> mãos						

NOTA: Na coordenação Franco-Memória maior com o fôlego A nel
gosta presente e com um negativo o fôlego B. Na coordena
ção maior com a letra P presente e com a letra A,
ordenação de coordenação na presença.

PERSISTÊNCIA MOTORA

PROVAS	TEMPO	Discriminação	
		sim	não
97 - M.M. 553 horizontal, dedos estendidos; polegar separado 1cm	30"	5	5
95-96 - cing. extremo lateral D e E	30"	5	
94 - protrusão da língua (o.f.)	40"	3	4
93 - protrusão da língua (o.a.)	40"	3	
92 - boca aberta	40"	3	
91 - olhos fechados	20"	3	

3 4 5 6 7 anos

NOTA: Marcar com círculo a resposta presente, com sinal negativo onde fracassou.
(o.f.) = olhos fechados
(o.a.) = olhos abertos

TONO MUSCULAR

98 - polipação e balanço passivo

normal = 0
variáveis +
hipertonia = +
hipotonia = -

3 4 5 6 7 anos

REFLEXOS PROFUNDOS E SUPERFICIAIS

PROVAS

- 99 - equillinos
- 100 - patelares
- 101 - McMillan
- 102 - antio - rotatóis
- 103 - naso - palpebrais
- 105 - cutâneo - abdominais
- 106 - cutâneo - plantares

3 4 5 6 7 anos

NOTA: Marcar os reflexos com respostas:

normal = 0
aumentada = +
diminuída = -

ATIVIDADE SENSITIVA E SENSORIAL

PROVAS

- 109-110 - conhece direita e esquerda
- 108 - reconhecimento de dedos
- 120 e 123 - conhece e denomina cores
- 119 e 124 - conhece e denomina preto e branco
- 111 e 117 - reconhece objetos familiares
- 107 - reconhece posições segmentares

Discrimin

sim

5

4

3

3

3

3

3 4 5 6 7 anos

NOTA: Marcar com círculo a resposta presente e com sinal negativo onde fracassou.



***“O tempo é muito lento para os que
esperam, muito rápido para os que têm
medo, muito longo para os que lamentam,
muito curto para os que festejam.
Mas para os que amam o tempo
é eternidade”!***

(William Shaekespere)