

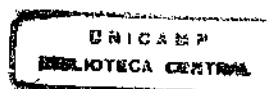
SILVYO DAVID ARAÚJO GIFFONI

**DISPLASIA FRONTAL: ESTUDO NEUROLÓGICO,
NEUROPSICOLÓGICO E NEURORRADIOLÓGICO**

CAMPINAS

2000

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE



SILVYO DAVID ARAÚJO GIFFONI

**DISPLASIA FRONTAL: ESTUDO NEUROLÓGICO,
NEUROPSICOLÓGICO E NEURORRADIOLÓGICO**

**Tese apresentada à Universidade
Estadual de Campinas - Faculdade de Ciências
Médicas, para obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas com área de concentração em
Genética Médica**

ORIENTADORA:

PROFA. DRA. VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES

CO-ORIENTADORA:

PROFA. DRA. VANDA MARIA GIMENES GONÇALVES

CAMPINAS

2000

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	T/UNICAMP
	G366d
V.º	1
TEMP. BO.	41251
PREÇO	238/00
	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	238/00
DATA	20-06-00
N.º OPD	

CM-00143166-6

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

G366d Giffoni, Silvyo David Araújo
Displasia frontonasal: Estudo neurológico,
neuropsicológico e neurorradiológico / Silvyo David
Araújo Giffoni. Campinas, SP : [s.n.], 2000.

Orientadores : Vera Lúcia Gil da Silva Lopes, Vanda
Maria Gimenes Gonçalves

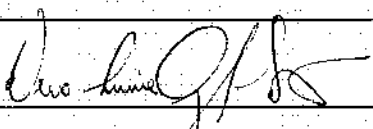
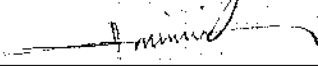
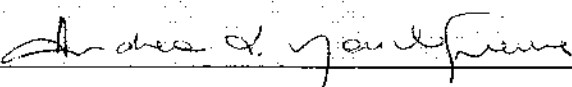
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipertelorismo. 2. Nariz – Anomalias e
deformidades. 3. Sistema nervoso central . 4.
Ressonância magnética nuclear. I. Vera Lúcia Gil da
Silva Lopes. II. Vanda Maria Gimenes Gonçalves. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

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

Membros:

1. 
2. 
3. 

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 17/03/2000

Hoje é chegada a hora de não temer

Em escrever àquela

Que se encontrava nos bastidores.

Àquela que enxugava as lágrimas

E o suor vertidos de meu rosto,

Àquela. que soube compreender

Até mesmo a minha incompreensão

Que me encorajou a cada passo.

À minha esposa Elaine

Minha gratidão eterna.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À todos os “Gepetos” da minha vida, em especial minha orientadora Prof. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes e minha co-orientadora Dra. Vanda Maria Gimenes Gonçalves

*O menino-de-pau quer falar
É pouco eloqüente,
Mas é tenro e terno,
Explosivo e mordaz.
Quer recitar como astro da manhã
Dizer que já é sol do meio-dia
Pinóquio quer falar ao seu pai, o Gepeto.
Por Gepeto queremos chamar
Quem nos trouxe até aqui,
Quem nos conduziu ao fim do labirinto:
O nosso fio de Ariadne.
Por Gepeto chamamos,
Quem moldou nossos olhos,
numa observação perspicaz e clínica
Quem nos apresentou a um mundo especial:
Do carrossel espiralado de DNA,
Dos códons, dos genes, das síndromes,
Das alterações congênitas múltiplas...
Quem moldou nossas mãos, outrora toscas
Com oportuna paciência, ao toque do martelo.
Ao tono, ao trofismo, a um mundo de reflexos...
Falamos do Gepeto carinhoso,
O qual nos devolveu um olhar compreensivo
Frente a um ato intempestivo
Do Pinóquio imaturo e imperito.
Pedimos, no entanto, perdão ao Gepeto
Pela sufusão emocional
Que nasce de grotas profundas
Que brota teimosa, imprudente
Nesses dias.
O Pinóquio está no fim da história:
É menino de verdade, agora.*

(Sílvio Giffoni)

AGRADECIMENTOS

“ Se vi mais longe foi por ter-me colocado nos ombros de gigantes.”

(Sir Isaac Newton)

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

Ao Prof. Dr. Antonio Richieri da Costa e à Dra. Maria Leine Guion de Almeida por terem me aberto as portas do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais de Bauru e pela ajuda imensa no exame dos pacientes dessa instituição.

À Prof. Dra. Verônica de Araújo Zanardi pela avaliação neurorradiológica, pelo apoio na realização das Ressonâncias Magnéticas e pelas inúmeras sugestões para a elaboração desse trabalho.

À Prof. Dra Sylvia Maria Ciasca, ao Dr. Marcos Antônio Barg e às psicólogas Inês Elcione Guimarães e Patrícia Campos Corrêa pelas avaliações neuropsicológicas e pelas discussões no decorrer da pesquisa. Às duas últimas um agradecimento especial pelo companheirismo no trabalho em campo e pelo carinho dispensado às crianças.

À Prof. Dra. Denise Norato Yvonne Jarovitz pela orientação em relação à avaliação estatística e, principalmente, pela preocupação constante durante a execução desse trabalho.

À Prof. Dra. Nilma Lúcia Viguetti Campos pelas avaliações citogenéticas.

Às amigas Flávia Chagas Costa e Daniela Basso pela ajuda na reprodução das imagens fotográficas.

Ao Serviço de Recursos Áudio-visuais da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Aos Profs. Drs. Carlos Maurício de Castro Costa e Lucivan Miranda, que despertaram em mim o interesse pela Neurologia.

Às Profas. Dras. Niura Aparecida de Moura 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 com quem muito aprendi durante meu estágio em genética.

Ao apoio financeiro da CAPES.

Aos meus pais Silvyo e Nuncy e aos meus sogros Jorge e Elza, pelo apoio e por acreditarem nesse sonho.

Aos inúmeros amigos que fiz ao longo desses anos no Departamento de Genética : Daniela Fachim, Daniela Giovaneti, Carlos Steiner, Carlos Biasi, Gisele, Laura, Chica, Solange, Juliana Silva, Juliana Delbin, Roberto, Tereza, Ruy, Marta, Sandra e tantos outros com os quais convivi e de quem guardarei belas lembranças.

*"Sua face, meu caro, é como um livro,
onde o homem pode aprender diversas coisas".*

(William Shaekespere)



Sumário

1. Introdução	1
1.1. Apresentação	2
1.2. Introdução	3
2. Objetivos	5
2.1. Objetivo geral	6
2.2. Objetivos específicos	6
3. Considerações Gerais	7
3.1. Os Genes de Desenvolvimento Embrionário	8
3.2. Embriologia e Desenvolvimento do SNC	14
3.3. Embriologia da Face	29
3.4. Malformações do SNC e Distúrbios no Fechamento do Tubo Neural	37
4. Displasia Frontonasal	48
4.1. Revisão de Literatura	49
4.2. Patogênese	59

4.3. Classificação e Critérios Diagnósticos	64
4.4. Heterogeneidade Clínica	71
5. Casuística e Metodologia	73
6. Resultados	86
7. Discussão	121
8. Conclusões	138
9. Summary	141
10.Referências Bibliográficas	142
11. Anexos	187
11.1. Anexo 1	188
11.2. Anexo 2	202
11.3. Anexo 3	206
11.4. Anexo 4	231

Lista de Quadros e Tabelas

- Quadro 1.** Principais anomalias craniofaciais secundárias a mutações em genes de desenvolvimento _____ 12
- Quadro 2.** Etapas do Desenvolvimento do SNC _____ 15
- Quadro 3.** Origem embrionária das principais estruturas da face _____ 36
- Quadro 4.** Etiologias conhecidas com alterações nos sítios de fechamento do Tubo neural _____ 38
- Quadro 5.** Displasia Frontonasal como parte de quadros síndrômicos _____ 58
- Quadro 6.** Correspondência clínica entre as classificações de DEMYER e SEDANO _____ 65
- Quadro 7.** Anomalias associadas à Displasia Frontonasal _____ 72
- Quadro 8.** Correspondência anatômica das áreas avaliadas pela Bateria Luria-Nebraska, WAIS e WISC _____ 204
- Quadro 9.** Função cortical avaliada pelas provas do WISC, WAIS e Bateria Luria-Nebraska _____ 205
-
- Tabela 1.** Principais sinais clínicos e hipóteses diagnósticas do grupo II _____ 86
- Tabela 2.** Frequência dos antecedentes familiares nos grupos I e II _____ 88
- Tabela 3.** Frequência dos antecedentes gestacionais nos grupos I e II _____ 88

- Tabela 4.** Frequência dos antecedentes neonatais nos grupos I e II__89
- Tabela 5.** Frequência de sinais faciais nos grupos I e II_____89
- Tabela 6.** Frequência de sinais extra faciais nos grupos I e II_____90
- Tabela 7.** Frequência de fatores para risco neurológico para deficiência mental, auditiva e visual nos grupos DFN e Gr. Risco_____91
- Tabela 8.** Frequência de alterações no desenvolvimento neuromotor nos grupos I e II_____92
- Tabela 9.** Frequência de alterações na forma do crânio nos grupos I e II_____92
- Tabela 10.** Frequência de alterações no tono muscular nos grupos I e II_____93
- Tabela 11.** Frequência de alterações na fala (durante o DNPM e atualmente) nos grupos I e II_____94
- Tabela 12.** Frequência de alterações no equilíbrio dinâmico nos grupos I e II_____95
- Tabela 13.** Frequência de alterações na coordenação nos grupos I e II_____95
- Tabela 14.** Frequência de alterações nos nervos cranianos nos grupos I e II_____96
- Tabela 15.** Frequência de alterações no exame neurológico evolutivo do grupo I_____96
- Tabela 16.** Frequência de alterações no exame neurológico evolutivo do grupo II_____97

- Tabela 17.** Frequência de alterações do exame neurológico nos grupos I e II _____ 97
- Tabela 18.** Frequência de alterações na forma do crânio e perímetro cefálico nos grupos A e B _____ 98
- Tabela 19.** Frequência de alterações no tônus muscular nos grupos A e B _____ 98
- Tabela 20.** Frequência de alterações na fala nos grupos A e B _____ 99
- Tabela 21.** Frequência de alterações na coordenação nos grupos A e B _____ 99
- Tabela 22.** Frequência de alterações nos nervos cranianos nos grupos A e B _____ 99
- Tabela 23.** Frequência das principais alterações no exame neurológico nos grupos A e B _____ 100
- Tabela 24.** Frequência de alterações oftalmológicas nos grupos I e II _____ 100
- Tabela 25.** Frequência de alterações otorrinolaringológicas nos grupos I e II _____ 101
- Tabela 26.** Frequência de alterações na avaliação ORL instrumental nos grupos I e II _____ 101
- Tabela 27.** BLN – Ausência ou presença de disfunção por área no grupo I _____ 102
- Tabela 28.** BLN – Ausência ou presença de disfunção por área no grupo II _____ 103

Tabela 29. QI verbal, de execução e total- pontuação ponderada no WISC- grupo I _____	104
Tabela 30. QI verbal, de execução e total- pontuação ponderada no WISC- grupo II _____	104
Tabela 31. QI verbal, de execução e total- pontuação ponderada no WAIS - grupo I _____	105
Tabela 32. QI verbal, de execução e total- pontuação ponderada no WAIS- grupo II _____	105
Tabela 33. Variação do QI dos grupos I e II _____	106
Tabela 34. Análise estatística do WISC. Grupo I e Grupo II _____	107
Tabela 35. Análise estatística do WAIS. Grupo I e grupo II _____	108
Tabela 36. Freqüência de alterações na avaliação radiológica simples nos grupos I e II _____	110
Tabela 37. Freqüência de alterações na avaliação tomográfica nos grupos I e II _____	111
Tabela 38. Freqüência de alterações na avaliação por ressonância nuclear magnética nos grupos I e II _____	112
Tabela 39. Avaliação angular do corpo caloso no Grupo I _____	113
Tabela 40. Avaliação angular do corpo caloso no Grupo II _____	114
Tabela 41. Comparação entre os ângulos de implantação do corpo caloso nos grupos I e II _____	117
Tabela 42. Comparação entre os ângulos de implantação do corpo caloso nos grupos A e D _____	117

Tabela 43. Avaliação do vermis cerebelar nos Grupos I e II_____	118
Tabela 44. Período de provável comprometimento embriológico dos pacientes, a partir das alterações apresentadas_____	120
Tabela 45. Sexo, idade, cariótipo e dados antropométricos dos pacientes por ocasião do 1º exame_____	188
Tabela 46. Antecedentes familiares, gestacionais e neonatais dos Grupos I e II_____	189
Tabela 47. Alterações faciais no Grupo I_____	190
Tabela 48. Alterações faciais do Grupo II_____	191
Tabela 49. Sinais extra-faciais do Grupo I_____	192
Tabela 50. Sinais extra-faciais do Grupo II_____	192
Tabela 51. Avaliação antropométrica neurológica e alterações na forma do crânio no grupo I_____	193
Tabela 52. Avaliação antropométrica neurológica e alterações na forma do crânio no grupo II_____	193
Tabela 53. Avaliação do tono muscular no grupo I_____	194
Tabela 54. Avaliação do tono muscular no grupo II_____	194
Tabela 55. Avaliação da fala no grupo I_____	194
Tabela 56. Avaliação da fala no grupo II_____	194
Tabela 57. Principais alterações na coordenação no grupo I_____	195
Tabela 58. Principais alterações na coordenação no Grupo II_____	195

Tabela 59. Principais alterações na análise de nervos cranianos no Grupo I _____	195
Tabela 60. Principais alterações na análise de nervos cranianos no Grupo II _____	196
Tabela 61. Resultado da avaliação oftalmológica dos pacientes do grupo I _____	196
Tabela 62. Resultado da avaliação oftalmológica dos pacientes do Grupo II _____	197
Tabela 63. Avaliação otorrinolaringológica do grupo I _____	197
Tabela 64. Avaliação otorrinolaringológica do Grupo II _____	198
Tabela 65. Resumo da avaliação neurológica do Grupo I _____	198
Tabela 66. Resumo da avaliação neurológica do Grupo II _____	199
Tabela 67. Avaliação Neurorradiológica do Grupo I _____	200
Tabela 68. Avaliação Neurorradiológica do Grupo II _____	201

Lista de Figuras, Gráficos e Fotos

Figura 1. Embrião com 22, 25 e 27 dias _____	16
Figura 2. Clivagem prosencefálica _____	18
Figura 3. Desenvolvimento hipofisário _____	20
Figura 4. Aspecto do encéfalo no fim da 4ª semana _____	21

Figura 5. Corte sagital no encéfalo de um embrião de 4 meses	23
Figura 6. Encéfalo no final da 5ª semana, metencéfalo (cerebelo e ponte em desenvolvimento)	25
Figura 7. Representação esquemática da proliferação celular na zona ventricular	27
Figura 8. Representação das camadas celulares num corte hemisférico	28
Figura 9. Embrião de 4 semanas e 4,5 semanas	30
Figura 10. Embrião de 5 semanas e 6 semanas	31
Figura 11. Embrião de 7 semanas e 10 semanas	33
Figura 12. Anomalias no palato	34
Figura 13. Encefalocelos	39
Figura 14. Anomalia de Arnold-Chiari tipo I e tipo II	40
Figura 15. Erros comuns no fechamento do tubo neural	41
Figura 16. Agenesia de corpo caloso	43
Figura 17. Lisencefalia	45
Figura 18. Displasia cortical e heterotopia nodular	46
Figura 19. Anomalia de Dandy-Walker	47
Figura 20. Malformação Frontonasal. Representação dos tipos faciais segundo SEDANO (1970)	66
Figura 21. Classificação anatômico–descritiva de TESSIER (1976)	67

Figura 22. Classificação morfofenética de VAN DER MEULEN (1983)	68
Figura 23. Estruturas anatômicas utilizadas para determinar a linha média	80
Figura 24. Angulação do corpo caloso (GABRIELLI, 1993)	81
Figura 25. Distância fastigium-occipital (ABDALA, 1998)	83
Figura 26. Cortes anatômicos axiais e sagitais do SNC	203
Figura 27. Divisão Cortical	204
Figura 28. Divisão cortical funcional	205
Gráfico 1. RX de crânio, principais alterações	109
Gráfico 2. Tomografia computadorizada, principais alterações	110
Gráfico 3. Ressonância Nuclear Magnética, principais alterações	111
Gráfico 4. Grau de dispersão do ângulo alfa	114
Gráfico 5. Grau de dispersão do ângulo beta	115
Gráfico 6. Grau de dispersão do ângulo gama	116
Gráfico 7. Grau de dispersão do ângulo épsilon	116
Gráfico 8. Grau de dispersão do ângulo delta	116
Gráfico 9. Grau de dispersão do vermis cerebelar	119
Fotos do Paciente 1. Face, RNM cortes coronal, axial e sagital	207

Fotos da paciente 2. Face (visão frontal e perfil); RNM cortes axial e sagital _____	208
Fotos da paciente 3. Face; RNM cortes axiais e sagital _____	209
Fotos da paciente 4. Face; Rx e TC de crânio _____	210
Fotos do paciente 5. Face (visão frontal e perfil); RNM visão coronal e sagital _____	211
Fotos da paciente 6. Face; Rx de crânio; RNM visão axial e sagital _____	212
Fotos do paciente 7. Face; Rx de crânio; TC de crânio _____	213
Fotos do paciente 8. Face; Rx de crânio; RNM cortes axiais e sagital _____	214
Fotos da paciente 9. Face (visão frontal e perfil); TC de crânio _____	215
Fotos da paciente 10. Face; TC de crânio _____	216
Fotos do paciente 11. Face, RNM cortes coronal, axial e sagital _____	217
Fotos da paciente 12. Face da paciente e sua irmã gêmea; Rx de crânio; RNM corte axial e sagital _____	218
Fotos da paciente 13: Face, Rx de crânio; RNM cortes coronal e sagital _____	219
Fotos da paciente 14: Face ; Rx de crânio; RNM corte axial e sagital _____	220
Fotos da paciente 15: Face (visão frontal e perfil); TC de crânio _____	221
Fotos da paciente 16: Face; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital _____	222

- Fotos do paciente 17:** Face (visão frontal e perfil); RNM cortes axial e sagital_____223
- Fotos do paciente 18:** Face; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital_____224
- Fotos da paciente 19:** Face; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital_____225
- Fotos da paciente 20:** Face (visão frontal e perfil); RNM cortes axial e sagital_____226
- Fotos da paciente 21:** Face; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital_____227
- Fotos da paciente 22:** Face; Rx de crânio; TC de crânio_____228
- Fotos da paciente 23:** Face (visão frontal e perfil); RNM cortes axial e sagital em T2_____229
- Fotos do paciente 24:** Face; RNM cortes axiais e sagital_____230

Lista de Abreviaturas:

ACM: Anomalias congênitas múltiplas

BLN: Bateria Luria-Nebrasca

CC: Corpo caloso

DFN: Displasia Frontonasal

ENEVA: Exame Neurológico Evolutivo (Versão Abreviada)

ENT: Exame Neurológico Tradicional

HD: Hemisfério direito

HE: Hemisfério esquerdo

LM: Linha média

QI: Quociente de Inteligência

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

S: Síndrome

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

TC: Tomografia Computadorizada e TCC: Tomografia Computadorizada de Crânio

TN: Tubo neural

WISC: Escala WECHSLER de inteligência para crianças

WAIS: Escala WECHSLER de inteligência para adultos

Resumo

A Displasia Frontonasal (DFN) é uma anomalia facial rara e heterogênea, caracterizada principalmente por hipertelorismo ocular e algum grau de bifidez nasal. Visando caracterizar os aspectos neurológicos, neuropsicológicos e neurorradiológicos dessa condição, foram avaliados 24 pacientes, sendo 12 com a forma isolada (Grupo I) e 12 associado a quadros de anomalias congênitas múltiplas (Grupo II). O protocolo incluiu anamnese, investigação clínico-dismorfológica, neurológica, neuropsicológica e neurorradiológica [Rx de crânio, Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) e(ou) Ressonância Nuclear Magnética (RNM)]. Destaca-se a presença de fissura palatina no grupo I (6/12) e palato alto no grupo II (9/12). Não houve diferença significativa entre os Grupos I e II, quanto aos aspectos neurológicos, sendo os resultados analisados em conjunto. Observou-se anomalias no formato do crânio (24/24), hipotonia muscular (24/24), alteração em nervos cranianos (19/24), na coordenação (18/24), no equilíbrio dinâmico (14/24) e na fala (8/24). Na avaliação do quociente de inteligência (QI) houve predomínio da deficiência mental (6/18), seguida do QI fronteiro (4/18). Os principais achados neurorradiológicos foram: Alterações em corpo caloso (12/24), alterações ventriculares (9/24), erros de migração neuronal (7/24) e alterações ósseas (7/24). Evidenciou-se alteração na angulação da implantação do corpo caloso, com aumento nos ângulos α , β e γ . Mensurando-se o vermis cerebelar, observou-se hipoplasia importante em 8/17 pacientes e vermis próximo ao limite inferior em 5/17. Em conclusão existem alterações neurológicas estruturais e(ou) funcionais que estão intrinsecamente relacionadas ao quadro facial da DFN, sendo evidente o envolvimento do corpo caloso e cerebelo na gênese do quadro neurológico.

INTRODUÇÃO

1.1. Apresentação

Vivemos em um mundo de constantes mudanças, onde o homem se comunica rapidamente com outros via mensagens TCP/IP na Internet e, já planeja a InterPlaNet (rede de comunicação interplanetária). Um mundo onde os avanços das técnicas de biologia molecular, já permitem a clonagem de animais maiores e, excluindo questões éticas, a clonagem do próprio HOMEM. Um mundo de 6 bilhões de habitantes, que necessitará de sementes e alimentos transgênicos... A genética, ao que parece, dominará o futuro.

Apesar de tudo isso vários homens escavam buracos, atravessam oceanos, mergulham em bibliotecas ou microscópios, em busca de ossos..., respostas..., vida... Parece incongruente, mas em meio a tanto conhecimento o homem ainda precisa descobrir respostas sobre o passado, sobre sua origem e sua história, para, assim, poder projetar-se no futuro.

Um desses homens (o autor), cheio de questionamentos, dúvidas e anseios por novas respostas e descobertas, quer partilhar, por meio deste, o resultado de sua “escavação” sobre a Displasia Frontonasal. Trata-se de revisão de um século de pesquisa, que o ajudaram a compreender não só essa anomalia, mas também o mundo e a si mesmo. Esse homem espera que, também o ajude (ao leitor) a responder algumas de suas dúvidas.

1.2. Introdução

A Displasia Frontonasal (DFN) é uma anomalia facial rara cujos critérios diagnósticos mínimos são o hipertelorismo ocular (com, conseqüente alargamento da base nasal) e algum grau de bifidez nasal [sulco ou fissura nasal medianos e(ou) lateral] (LOPES, 1995).

Essa alteração pode ocorrer de forma isolada ou associada a quadros de anomalias congênitas múltiplas. A maior parte dos casos apresenta-se, ainda, com etiologia e padrão de transmissão desconhecidos.

Segundo o catálogo de defeitos congênitos (BUYSE, 1990), a DFN é uma anomalia congênita rara, de incidência, até o momento, desconhecida. Uma revisão mais recente, a partir dos dados obtidos pelo ECLAMC (Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênitas) sugere que a incidência desta anomalia na América Latina seria de 1/625.738 nascimentos (LOPES, 1995).

Este quadro recebeu várias denominações ao longo da história: Síndrome da Fenda Facial Mediana (DEMYER, 1967), Síndrome Frontonasal (ROSASCO & MASA, 1968), Displasia Frontonasal (SEDANO e cols., 1970), Disostose Frontonasal (GOLLOP, 1981), Seqüência Malformativa Frontonasal (TORIELLO e cols., 1986) e Malformação Frontonasal (SEDANO & GORLIN, 1988). Os últimos autores consideram esta denominação mais adequada, visto tal quadro preencher os critérios de defeito primário de campo de desenvolvimento.

Apesar de tantas denominações e tentativas de caracterização morfológica, mesmo na literatura mais recente, a denominação classicamente utilizada é de Displasia Frontonasal (DFN), a qual será adotada nesse trabalho.

A heterogeneidade clínica da DFN vem sendo descrita desde a primeira publicação sobre o quadro (DEMYER, 1967). Este autor também já relatava a associação do quadro com anomalias de SNC (encefalocele frontal, mielomeningocele, malformações de Chiari e hidrocefalia).

Os estudos mais recentes sobre a DFN mostram que, na maioria dos casos, a DFN acompanha quadros de anomalias congênitas múltiplas (GUION-ALMEIDA, 1991; QURESHI, 1996).

Até o momento o maior estudo, de casos isolados, avaliou 31 pacientes com DFN (LOPES, 1997). Nessa casuística foram identificados 7 quadros de anomalias congênitas múltiplas (ACM) não descritos e 19 casos isolados. Nesse último grupo verificou-se que a razão de sexo era 1:1 e, que não parecia haver base genética definida.

Considerando a raridade dessa anomalia, o estudo neurológico, neurorradiológico e neuropsicológico na DFN isolada ainda não foi realizado em casuística significativa.

Relatos, em sua maioria, isolados, referem alterações no sistema nervoso central em pacientes com DFN, porém a correlação desses achados com os aspectos neuroclínicos ainda não foi bem documentada.

Avaliações neurológicas e neuropsicológicas sistemáticas, bem como a incorporação de exames neurorradiológicos (Tomografia computadorizada de Crânio, Ressonância Nuclear Magnética) como método de avaliação poderão contribuir para a elucidação de alguns aspectos desse quadro.

Um diagnóstico preciso do ponto de vista neurológico é fundamental, nesses pacientes, para orientar a família sobre a provável evolução clínica do quadro, bem como para programar os cuidados a serem tomados pela equipe multidisciplinar durante o seguimento desses pacientes.

OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Contribuir para o conhecimento acerca de manifestações clínicas da DFN.

2.2. Objetivos específicos

A partir da análise sistemática de 24 pacientes com DFN isolada ou associada a anomalias congênitas múltiplas de etiologia não definida, objetivou-se:

- Estabelecer os principais aspectos, do ponto de vista neurológico, nos pacientes com DFN.
- Delinear os aspectos neuropsicológicos de pacientes com DFN.
- Identificar as principais alterações no SNC em pacientes com DFN por meio de exames de neuroimagem [Tomografia Computadorizada e (ou) Ressonância Nuclear Magnética].
- Correlacionar os achados clínicos, psicológicos e neurorradiológicos de pacientes com DFN.

*CONSIDERAÇÕES
GERAIS*

3. Considerações Gerais

3.1. Os Genes de Desenvolvimento Embrionário

A morfogênese é caracterizada por um extraordinário conservadorismo (considerando as várias formas de vida), com mecanismos básicos que vêm sendo adaptados, repetidamente, a vários propósitos, desde a origem das espécies, há quase 1 bilhão de anos atrás (OPITZ & GILBERT, 1993). Entre esses mecanismos encontram-se aqueles determinados pelos genes de desenvolvimento (WINTER, 1995).

Apesar de sua relevância clínica, o conhecimento desses genes ainda é incompleto. Por razões práticas e éticas a pesquisa em embriões humanos é limitada e, quase todas as informações nesse sentido foram obtidas através do estudo de outros organismos como a *Drosophila* (mosca das frutas) e, no caso dos mamíferos, o camundongo (WINTER, 1995).

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, 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 modificá-los (THOMPSON, McINNES & WILLARD, 1993; DROUIN, 1996; LAURENT, 1996).

Os genes mais estudados nessa área são os Hox (homólogos dos genes C-HOM da *Drosophila*). A mutação homeótica (altera a identidade de segmentos corporais nos genes que compartilham uma determinada sequência) de um desses genes, no inseto, transforma uma região em outra (ex: troca uma pata por uma antena) (STEVENSON, HALL & GOODMAN, 1993).

Os genes Hox possuem uma sequência comum ou “box” (“homeobox”), que codifica um homeodomínio (KRUMLAUF e cols., 1993). Esse último é responsável pela atividade reguladora da proteína que o leva, visto poder ligar as moléculas Hox a segmentos específicos de DNA promotor. As proteínas que o possuem são capazes de controlar a atividade de outros genes (ex: genes Pax e Eux) e de codificar fatores de transcrição. Assim os genes Hox regulam o controle da transcrição de outros genes Hox e de genes que codificam a adesão celular (JACOB, 1994), porém sofrem regulações outras, como a do ácido retinóico (THOMPSON e cols., 1993; CONCORDET, 1994), com efeito teratogênico já bem conhecido.

Estudos recentes vêm reiterando a importância do ácido retinóico, em mamíferos, a partir de estudos com bloqueio da enzima retinaldeído desidrogenase-2 (responsável pela produção de ac. retinóico). A mutação completa provoca abortamento espontâneo com fechamento incompleto do tubo neural, alterações cardíacas e da região frontonasal. Sugere-se que tal alteração ocorra por alteração da expressão dos genes que possuam homeobox controlados pelo ácido retinóico (SIMEONE e cols., 1995; DICKMAN, 1997; NIEDERREITHER e cols., 1999).

Existem 4 grupos de genes Hox, nomeados de A a D, contendo aproximadamente 10 genes por grupo, compostos de cerca de 180 pares de base de DNA. Cada gene Hox tem um padrão de expressão, temporal e espacial específicos, no embrião em desenvolvimento, podendo ser detectados, no homem, a partir do 15º dia de gestação (SPERBER & MANCINI, 1994).

Os genes nucleares são compostos de proteínas codificadoras, que expressam o DNA (exons) e proteínas não codificadoras (introns). A formação de novas proteínas decorre da transcrição e tradução do código genético. Apenas pequenas porções de DNA são transcritas pelo RNA nuclear, que as emenda de maneira a excluir as porções transcritas dos íntrons, resultando no RNA mensageiro, que produzirá as proteínas a partir dos aminoácidos livres (tradução) (THOMPSON e cols., 1993).

As proteínas dos genes Hox são, dessa forma, exemplos de fatores de transcrição (produzidas por genes), que influenciam a expressão (tradução) de outros genes. Alguns desses fatores de transcrição podem estimular os processos de proliferação e mitose, enquanto outros estimulam a diferenciação tecidual. Tudo isso acontece de modo a, um pequeno número de fatores de transcrição, poder determinar o surgimento de cerca de duzentos e vinte tipos celulares no corpo humano. Assim os genes Hox determinam padrões para a morfogênese e para o desenvolvimento. Estes padrões de expressão estão ligados com a formação dos rombômeros e da crista neural e o desenvolvimento do metencéfalo. Experimentos em camundongos tem demonstrado uma clara ligação entre esses genes na regionalização do metencéfalo e da crista neural (KRUMLAUF e cols., 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 últimos, controlam o desenvolvimento de várias estruturas. Assim, os genes que se expressam durante o desenvolvimento facial são fortes candidatos ao controle dos padrões faciais.

Até o momento, o que se conhece provém, em sua maioria, de estudos em camundongos e galinhas. Estudos recentes vieram legitimar o uso de modelos animais, mostrando que o grupo de genes Hox é o mesmo durante o desenvolvimento humano e destes animais (VIEILLE-GROSJEAN e cols., 1997). Mutações em vários desses genes resultam em defeitos distintos no desenvolvimento facial.

Existem alguns genes HOX, bem como alguns fatores de sinalização que se expressam durante o desenvolvimento facial. Com relação a estes últimos os mais conhecidos são o fator de crescimento de fibroblastos (FCF), fator de crescimento transformador (FCT) e as famílias de genes Hedgehog (hh) e Wingless (Wnt). Moléculas sinalizadoras como a endotelina 1 (ET-1), o fator de crescimento derivado da placa (FCDP), o fator de crescimento epidérmico (FCE),

fatores ligadores de membrana (Jagged 1 e 2) estão também envolvidos no desenvolvimento facial.

Estudos têm sugerido que a família FCF 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) e a família das ativinas / inibinas. O gene FCT 3 é especificamente requerido para a fusão dos pilares paladinos (SUN e cols., 1998; FRANCIS-WEST e cols., 1998).

Três genes da família Hedgehog foram identificados em humanos: Sonic hedgehog (SHH), Indian hedgehog (IHH) e Desert hedgehog (DHH). O SHH exerce grande influência no desenvolvimento da linha média (LM) do SNC. Algumas de suas mutações resultam em holoprosencefalia (vide anomalias do SNC). O SHH está envolvido ainda no desenvolvimento craniofacial e de membros e, também regula a atuação de outros genes como os GLI (2 e 3) (SLANEY e cols, 1999; HU & HELMS, 1999).

A família Wingless (Wnt) parece ter vários papéis no desenvolvimento, atuando inclusive no SNC, no axis dorso-ventral e no brotamento dos membros. Em camundongos o gene Wnt-1 atua exclusivamente no desenvolvimento do SNC (McMAHON & BRADLEY, 1990), enquanto os genes Wnt-5, -10a, -10b e -11 atuam no desenvolvimento facial (WANG & SHACKLEFORD, 1996).

As proteínas Jagged-1 e -2 (também conhecidas por serrate-1 e -2) são ligadoras de membrana que marcam as famílias receptoras. No camundongo são responsáveis pelos primórdios maxilar e mandibular.

A endotelina 1 é um polipeptídeo que se expressa no epitélio e mesoderma paraxial no desenvolvimento do 1º e 2º arcos branquiais.

Quadro 1: Principais síndromes craniofaciais secundárias a mutações em genes de desenvolvimento

Síndromes	Características clínicas	Gene (mutação)
Craniofaciais		
Sd. de Cruzon	Abaulamento frontal, hipertelorismo, proptose, atrofia óptica, hipoplasia maxilar	FCFR 2
Acondroplasia	Anomalias crâniofaciais e esqueléticas, hipotonia leve	FCFR 3
Sd. de Apert	RM, anomalias de crescimento, hipertelorismo, hipoplasia maxilar, craniossinostose	Mut. missense no FCFR 2
Sd. de Gorlin	Macrocefalia, abaulamento fronto-parietal, ponte nasal larga, prognatismo	PTC
Holoprosencefalia	Anomalias crâniofaciais, falha na separação hemisférica	SHH
Sd. de Greig	Fronte alta, macrocefalia, base nasal larga, polidactilia, polegares alargados	Perda funcional parcial de GLI 3
Sd. de Pallister-Hall.	Retardo de crescimento intra uterino, aplasia de pituitária, micrognatia, anomalias respiratórias e em membros	mutação em GLI 3
Sd. de Alagille	Retardo do crescimento, colestase, defeitos nos arcos vertebrais, anomalias cardíacas, fronte larga, orelhas dismórficas	Haploinsuficiência de JAGGED 1
Craniossinostose tipo Boston	Craniossinostose	MSX 2
Sd. de Rieger	Ponte nasal larga, hipoplasia maxilar, hipodontia, displasia de íris, deficiência de GH	RIEG
Aniridia	Íris rudimentar	Haploinsuficiência de PAX-6
Anomalia de Peter	RM, deficiência de crescimento, fronte proeminente, hipertelorismo, orelhas pequenas, micrognatia, hiper mobilidade de membros	PAX-6
Sd de Waardenburg tipo 1	Albinismo parcial, fundo de olho hipopigmentado, ponte nasal larga, surdez, fissura palpebral curta	PAX-3
Sd de Waardenburg tipo 2		PAX-3
Sd de Waardenburg tipo 3		PAX-3
Sd. de Saethre-Chotzen	Craniossinostose, braquicefalia, hipoplasia maxilar, hipertelorismo, assimetria facial	TWIST
Sd de Treacher Collins	Fenda palpebral para cima, hipoplasia malar e mandibular, coloboma, malformação de aurículas	TREACLE ?
Esquizencefalia	Fendas ou divisões corticais anormais	EMX2

RM: retardamento mental; GH: hormônio de crescimento. Adaptado de FRANCIS-WEST e cols., 1998.

Os fatores de crescimento derivados da placa (FCDPs) se expressam na migração da crista neural e no mesênquima facial.

Da família paired box 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 diencefalo. Esse gene atua ainda, em conjunto com o Pax-1, -6, -7 e -9 no desenvolvimento facial (GOULDING, 1991). O Pax-2 regula sequências de expressão transgênicas que atuam no desenvolvimento da placa neural e da camada granular externa do cerebelo (ROWITCH, KISPERT & McMAHON, 1999).

Um gene que parece estar envolvido e que é responsável no homem pela Displasia Septo-óptica é o gene HESX1. No rato esta classe de genes (Hesx1) atua na linha média anterior no período da gastrulação e posteriormente no ectoderma oral, originando a bolsa de Rathke, que, por conseguinte, originará a hipófise (veja embriologia do SNC). Mutações nesse gene determinaram ausência ou redução das vesículas telencefálicas, olhos, placóides olfatórios e massa frontonasal (5%) (DATTANI e cols., 1998).

Diferentes regiões no desenvolvimento são expressos por genes específicos ou uma combinação destes. Assim, para entender os padrões de desenvolvimento é necessário identificar, também, os fatores sinalizantes que mantêm ou induzem a expressão dos genes.

3.2. Embriologia e Desenvolvimento do SNC

O desenvolvimento neuronal (Quadro 2) inclui processos de multiplicação e regressão com supressão de conexões e eliminação de células em excesso (apoptose). O que controla tal organização é a atividade dos circuitos neuronais. A influência e a modulação ambiental dessa organização neuronal permanece inclusive no adulto, determinando o que hoje chamamos de plasticidade neuronal (ONTENIENTE e cols., 1995; PROCHIANTZ, 1997).

No 1º período de gestação, o crescimento do SNC é excepcional, porém este desenvolvimento e crescimento não é simultâneo nas diferentes partes do cérebro. O tronco cerebral cresce mais rapidamente entre o 2º e o 6º mês, já o cerebelo e os hemisférios crescem de modo mais lento, respectivamente do 2º ao 5º mês e do 2º ao 6º mês.

A maturação do SNC também não é simultânea, variando desde a superfície lisa (sem circunvoluções) até o aspecto adulto (com circunvoluções complexas). Durante os dois primeiros anos o crescimento cerebral continua chamando atenção, atingindo as principais características do cérebro adulto aos 4 anos (COWAN, 1979).

A evolução do Sistema Nervoso Central (SNC) segue um processo epigenético, com interação permanente entre a informação genética e os fatores ambientais. Durante os últimos anos várias descobertas vêm sendo realizadas em relação aos genes de desenvolvimento (ONTENIENTE e cols, 1995).

Assim sendo, a embriogênese do SNC depende de vários fatores como: os genes de desenvolvimento e seus mecanismos moleculares de sinalização, os centros organizadores que determinam a indução de estruturas adjacentes e o gradiente de concentração das substâncias indutoras (DROUIN, 1996; LAURENT, 1996).

O desenvolvimento embriológico é dividido em 3 etapas principais: a blastogênese (da cariogamia até a gastrulação - 4ª semana), a embriogênese (4ª-8ª semana) e a fenogênese (8ª semana ao nascimento).

Quadro 2: Etapas do Desenvolvimento do SNC

	Principais processos de desenvolvimento cerebral	Períodos do desenvolvimento cerebral
BLASTOGÊNESE E EMBRIOGÊNESE	Formação do tubo neural (indução dorsal)	3ª a 4ª semanas de gestação
	Clivagem do prosencéfalo (indução ventral)	5ª a 6ª semanas de gestação
FENOGÊNESE E MATURAÇÃO	Proliferação neuronal	2º ao 4º mês de gestação
	Migração Neuronal	3º ao 5º mês de gestação
	Organização	6º mês de gestação ao 2º ano
	Mielinização cortical	Nascimento aos 15 anos

Adaptado de PINSARD, 1984 e STAUDT e col, 1994.

Durante a blastogênese o embrião inteiro representa uma unidade morfogênética, conhecida como campo primário de desenvolvimento (OPITZ & GILBERT, 1993). Assim sendo, eventos dismorfogênicos no campo primário podem alterar não somente as características da blastogênese, mas também afetar outros eventos morfogênicos como fusão, lateralização, decussação, formação, entre outras (MARTÍNEZ-FRÍAS, 1995).

A formação do mesoderma e da linha média são os eventos mais importantes da blastogênese. Em torno desta última, origina-se a simetria do embrião (WITELSON, 1988; BARKOVICH e cols., 1990). Insultos sofridos em áreas contíguas, ou não, à linha média podem alterar o eixo crânio caudal. Um exemplo é o que ocorre em ratos com a mutação do proto-oncogene *Wnt-1*, que leva à agenesia do mesencéfalo e da porção cerebral média (McMAHON, 1990).

A indução neural é uma diferenciação do tecido neural, que ocorre a partir do ectoderma dorsal da placa neural por volta do décimo oitavo dia de gestação (gastrulação). Tal espessamento leva a formação das pregas neurais,

que se fundem, originando o tubo neural (figura 1) e as 3 lâminas embrionárias: ectoderma, mesoderma e endoderma.

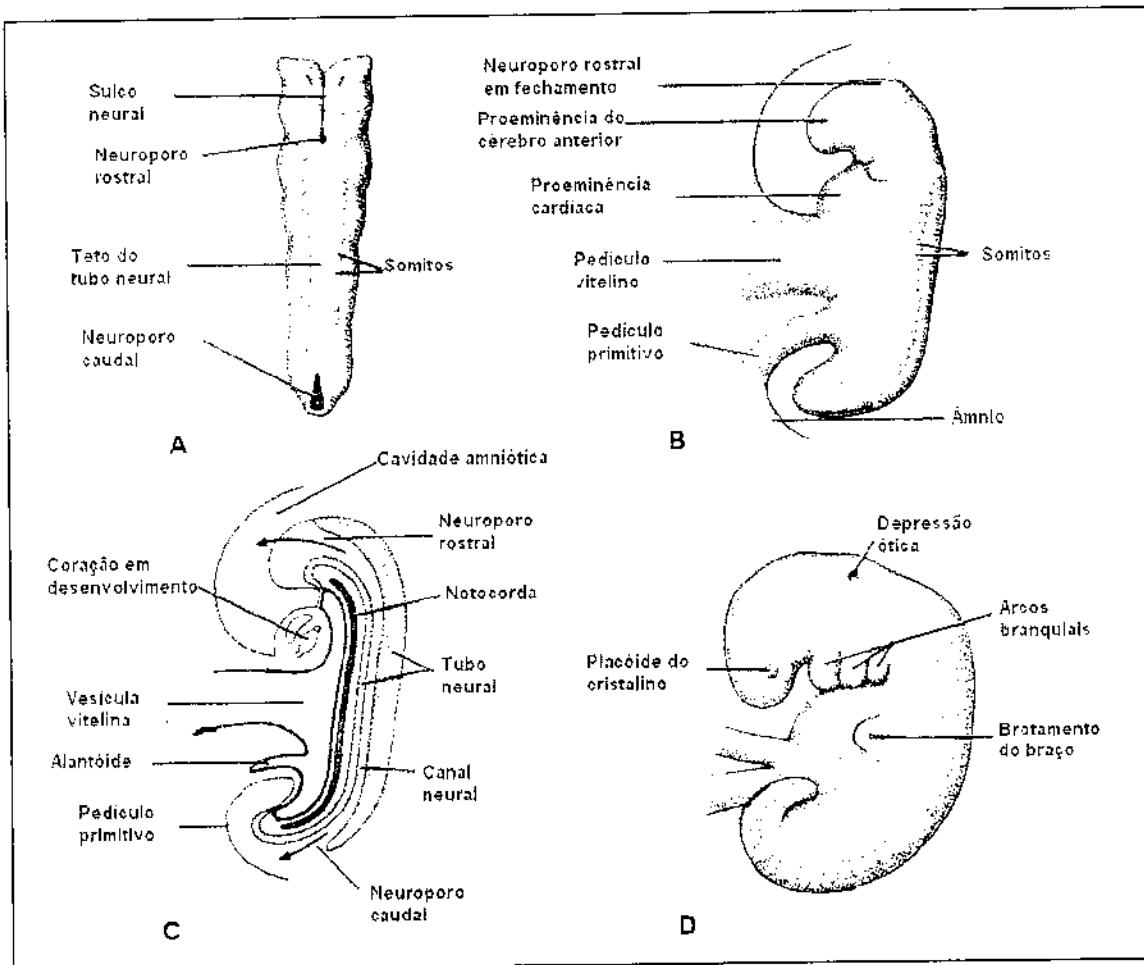


Figura 1: A. Embrião com 22 dias (fusão das pregas neurais). B. Embrião de 25 dias (aspecto lateral do fechamento do neuroporo cefálico-neurulação primária). C. Corte sagital (comunicação transitória do canal neural e cavidade amniótica). D. Embrião de 27 dias (arcos branquiais) e neurulação secundária (adaptado de MOORE, 1990).

Essa indução ocorre devido a sinais organizadores (proteínas) procedentes da notocorda e posteriormente do mesoderma paraxial, que atuam inibindo um fator de indução epidérmico. Assim, a função neural se inicia por

inibição do destino epidérmico conhecido da ectoderme (HONORÉ & HEMMAT-BRIKANLOU, 1997).

Somente a porção anterior do SNC se forma por neutralização ectodérmica. A porção posterior depende de um processo mais tardio (4^a a 7^a semanas), no qual ocorre a formação de cavitações entre agregados de células indiferenciadas, situadas depois da extremidade do tubo neural, que se comunicam com o canal neural. Ocorre uma canalização retrógrada e, após, uma regressão de grande número de células caudadas, formando o *fillum terminal* (MANCINI, CHABROL & LIVET, 1999).

O fechamento do tubo neural inicia-se no vigésimo-segundo dia de gestação (figura 1) e é conhecido como neurulação primária. Tradicionalmente acredita-se que este fechamento inicia-se na porção média da região cervical e continua para frente ou para trás (modelo do "zipper"), porém, já existem evidências da existência de múltiplos "sítios de fechamento" (VAN ALLEN e cols., 1993; SELLER, 1995), o que explicaria melhor os inúmeros tipos de defeito do fechamento do tubo neural.

Nas extremidades cefálica e caudal as pregas neurais têm sua fusão retardada deixando abertos os neuroporos anterior e posterior (figura 1-A). Nessas regiões há livre comunicação com a cavidade amniótica. O neuroporo anterior fecha-se por volta do vigésimo-quinto dia (figura 1-B) e o posterior cerca de dois dias após. O fechamento dos neuroporos é conhecido como neurulação secundária (figura 1-D). Os dois terços superiores do tubo neural darão origem ao encéfalo e o terço inferior à medula espinhal (MOORE, 1990).

As células situadas nas bordas do sulco neural separam-se do tubo e formam as cristas neurais. Dessas estruturas serão originados o sistema nervoso periférico e autônomo, as células da pia mater e aracnóide; os melanócitos, a medula suprarrenal e alguns elementos do esqueleto craniofacial (COWAN, 1979).

Na 4ª semana, há a formação das 3 vesículas cerebrais primárias (figura 2-A): prosencéfalo (ou cérebro anterior), mesencéfalo (ou cérebro médio) e rombencéfalo (ou cérebro posterior) (MOORE, 1990).

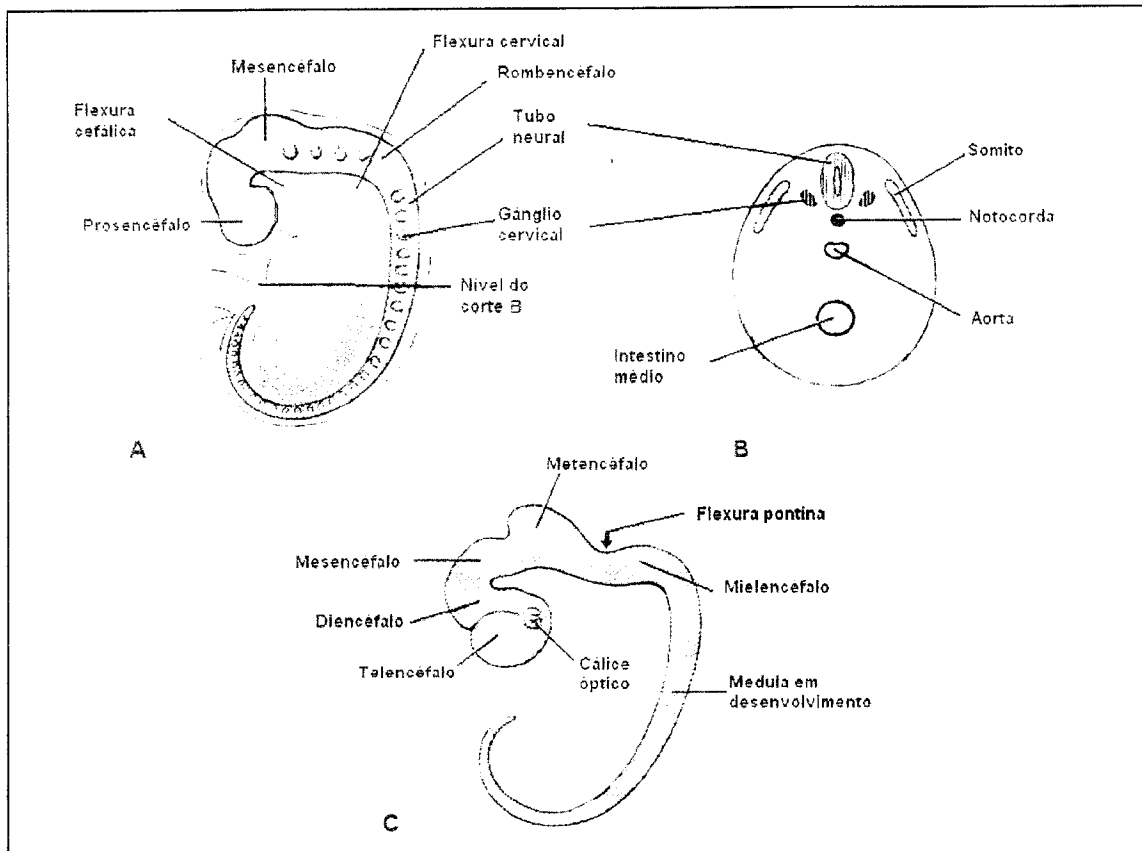


Figura 2: A. Embrião de 28 dias (vesículas cerebrais primárias). B. Corte transversal desse embrião (gânglios espinhais derivados da crista neural). C. Clivagem prosencefálica. (adaptado de MOORE, 1990).

Entre a 5ª e 6ª semanas ocorre a indução ventral ou clivagem prosencefálica, que determina, simultaneamente, a formação da face e do cérebro anterior (figura 2-C). Assim, várias anomalias do cérebro anterior podem ser acompanhadas de alterações faciais. O prosencéfalo divide-se em 2 vesículas: o telencefalo (forma os hemisférios cerebrais e os ventrículos laterais) e o diencefalo

(forma as vesículas ópticas, tálamo e hipotálamo). Em algumas anomalias decorrentes de erro na indução ventral, apesar de fenotípica e geneticamente heterogêneas foram detectadas mutações no gene Sonic Hedgehog (CONCORDET, 1994).

O mesencéfalo é a porção que menos se modifica durante o desenvolvimento. Nessa região o canal neural se estreita para formar o aqueduto cerebral, que unirá o 3º e o 4º ventrículos (figura 2-C).

O rombencéfalo divide-se em metencéfalo e mielencéfalo (figura 2-C). Já no século XIX observou-se uma segmentação do rombencéfalo em 8 segmentos, os rombômeros. A partir de 1980 iniciou-se a demonstração de expressões segmentárias de genes capazes de controlar a diferenciação desses rombômeros (JACOB, 1994; COULY e cols., 1994). Os genes mais estudados nessa área são os Hox.

A segmentação do rombencéfalo define o arranjo segmentar posterior dos neurônios e seus axônios (THOMPSON e cols., 1993). Tal segmentação intervém, ainda, na morfogênese cefálica, existindo uma correspondência entre os rombômeros e os arcos branquiais. Os transtornos de desenvolvimento nesses últimos originam as síndromes do 1º ao 4º arcos branquiais (COULY e cols, 1994).

Antes do fechamento do neuroporo cefálico, surgem 2 divertículos laterais (vesículas ópticas). Essas vesículas são o primórdio da retina e dos nervos ópticos. Logo após o surgimento das vesículas ópticas, surgem, mais dorsal e cefalicamente, as vesículas telencefálicas. Essas últimas, são o primórdio dos hemisférios cerebrais e suas cavidades tornam-se os ventrículos laterais (figura 26 do anexo 2). As partes anterior (telencéfalo) e posterior (diencéfalo) do cérebro anterior contribuem para a formação do 3º ventrículo. Nas paredes laterais desse último, desenvolvem-se 3 saliências, que originarão o epitálamo, o tálamo e o hipotálamo (COWAN, 1979; MOORE, 1990).

Os tálamos fundem-se, na linha média, em 80% dos encéfalos através de uma ponte de substância cinzenta (massa intermediária). O hipotálamo atinge a zona intermediária das paredes diencefálicas por proliferação dos neuroblastos. Na sua face ventral desenvolve-se um par de núcleos, os corpos mamilares e na sua porção posterior desenvolvem-se uma série de núcleos relacionados com atividades endócrinas e homeostáticas. O epitálamo desenvolve-se a partir da porção dorsal e do teto da parede lateral do diencefalo. Ainda do teto, origina-se a hipófise, como um divertículo em sua parte caudal (MOORE, 1990).

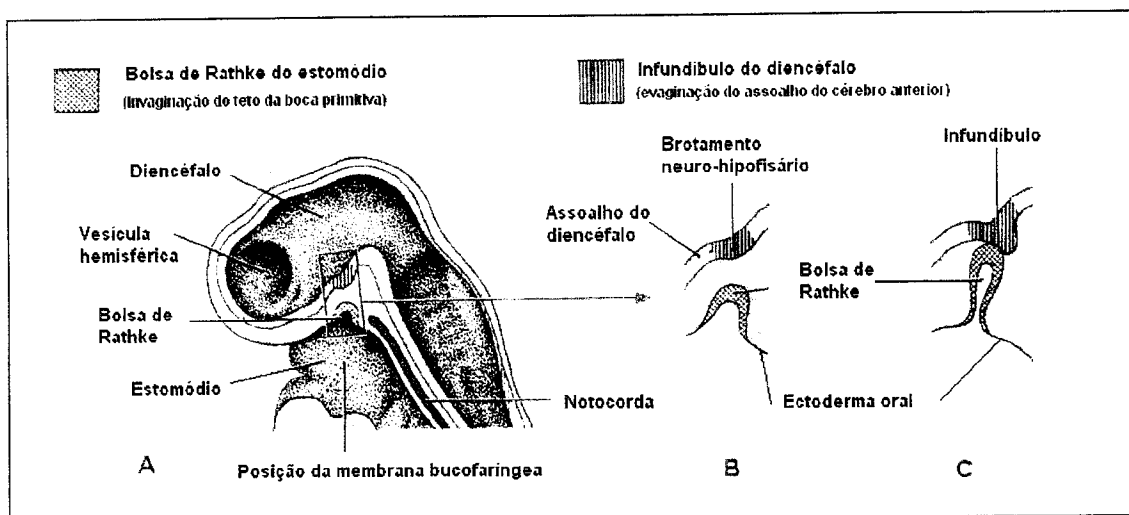


Figura 3: Desenvolvimento hipofisário. A. Embrião de 24 dias. B e C. invaginação do estomódio e evaginação do assoalho do cérebro anterior (adaptado de MOORE, 1990).

A hipófise tem 2 origens (figura 3), por crescimento superior do ectoderma do estomódio (boca primitiva) e por crescimento inferior do neuroectoderma diencefálico. Assim sendo, tal estrutura é composta de tecidos diferentes, cada um com uma função determinada: adeno-hipófise (porção glandular) e a neuro-hipófise (porção nervosa).

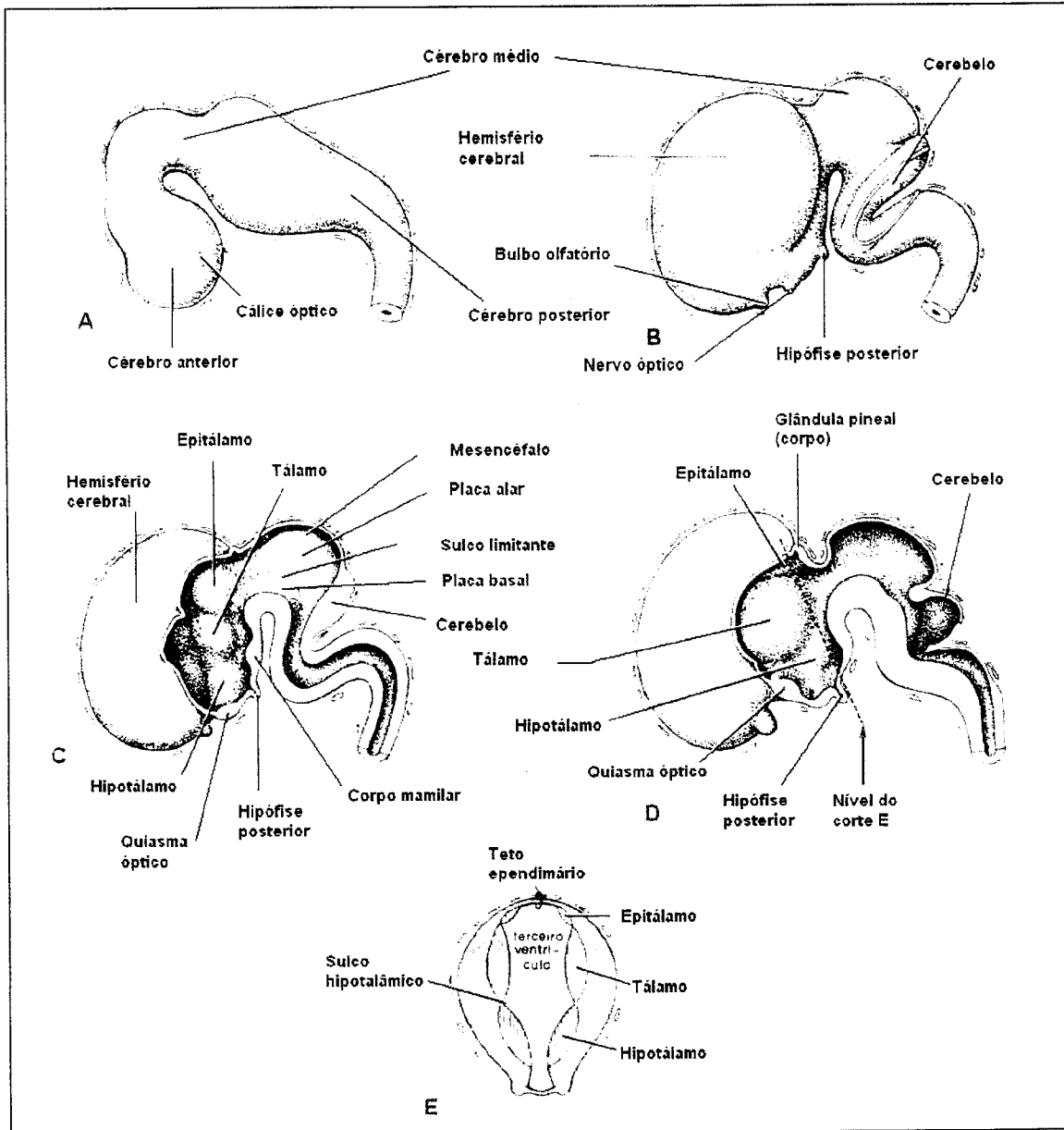


Figura 4: A. Aspecto do encéfalo no fim da 4ª semana. B. Aspecto com 7 semanas. C. Corte sagital (superfície medial dos cérebros anterior e médio). D. Corte sagital com 8 semanas. E. Corte transversal com 8 semanas (adaptado de MOORE, 1990).

O telencéfalo é formado pela porção mediana e pelas vesículas telencefálicas ou hemisféricas (figura 3). A cavidade da porção mediana forma a parte anterior do 3º ventrículo. A parede medial dos hemisférios em

desenvolvimento torna-se muito fina e expande-se, de modo semelhante a uma bexiga inflando, recobrando o diencéfalo, o cérebro médio e posterior (figura 4). Ao encontrarem-se na linha média, os hemisférios achatam-se na porção mediana, aprisionando uma porção de mesênquima, que originará a foice cerebral (COWAN, 1979; MOORE, 1990).

Na sexta semana, surgem proeminências, no assoalho de cada hemisfério, conhecidas como corpo estriado. Devido à posição dessa estrutura, o assoalho expande-se mais lentamente que as paredes corticais e, assim, os hemisférios assumem a forma de um “C” (figura 4), influenciando, por sua vez, o crescimento dos ventrículos laterais (MOORE, 1990).

À medida que o córtex sofre sua diferenciação, algumas fibras, originadas do mesmo, passam através do corpo estriado e o dividem em núcleos caudado e lenticular. Outro grupo de fibras (comissurais) ligam áreas correspondentes entre os hemisférios. As primeiras comissuras a se formarem conectam as partes filogeneticamente mais antigas do encéfalo e são as comissuras anterior (figura 5) e hipocampal. Esse cruzamento inter-hemisférico inicia-se por volta da 8ª semana e persiste até a vigésima semana (PANDYA, KAROL & HEILBRONW, 1971; PIRES-NETO & LENT, 1993).

O corpo caloso é a comissura inter-hemisférica principal, que conecta áreas neocorticais (figura 5). Suas primeiras fibras surgem entre a 8ª-17ª semanas, guiadas pela placa comissural (RAKIC & YAKOVLEV, 1968). Um espessamento telencefálico ao longo da parede rostral forma a *lamina reuniens*, que é a precursora dos feixes de substância branca da comissura anterior e corpo caloso. As células da *lamina reuniens* migram superiormente, formando uma massa, que acomodará as fibras que cruzarão o corpo caloso (BARKOVICH & KJOS, 1988; THOMPSON e cols., in press).

O desenvolvimento do corpo caloso não é homogêneo, os axônios do joelho se desenvolvem primeiramente que os do corpo e esplênio. Uma exceção ao crescimento antero-posterior é o rostro, que é o último componente a cruzar

(18^a-20^a semana) (THOMPSON e cols., *in press*). Visto este desenvolvimento ser superabundante, durante o 9^o mês de gestação e no 1^o mês de vida, 70 % dos axônios do corpo caloso são eliminados. A partir da 8^a semana pós natal ele inicia sua mielinização, que ocorre do sentido caudal para o rostral (RAKIC, 1968; PANDYA e cols., 1971; MALINGER & ZAKUT, 1993; LENT & GUIMARÃES, 1991, LENT & SCHMIDT, 1993). O processo de mielinização tem sido reportado, nessa estrutura, até a 3^a década de vida, o que reflete o aumento da eficiência na síntese da informação (THOMPSON e cols., *in press*).

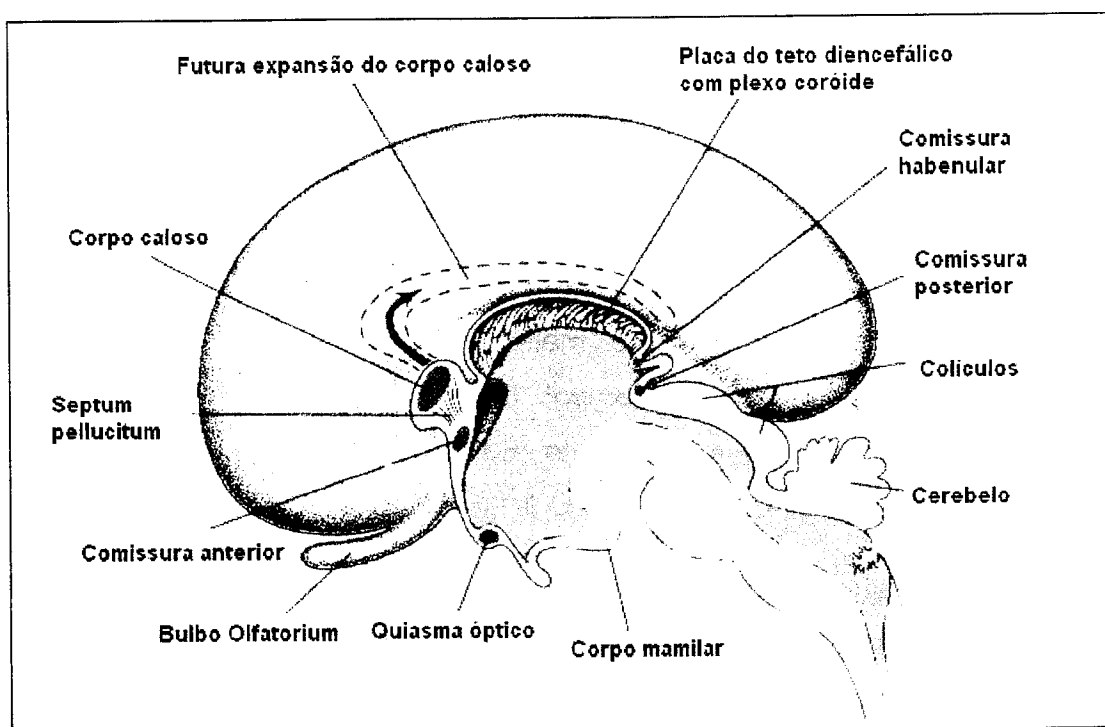


Figura 5: Corte sagital no encéfalo de um embrião de 4 meses, mostrando as comissuras e a futura expansão do corpo caloso (linhas pontilhadas). (adaptado de LANGMAN, 1977).

Vários estudos experimentais demonstraram a origem das fibras inter-hemisféricas em cada porção do corpo caloso. No rostró e parte do joelho cruzam as fibras do lobo frontal e as da região parietal anterior e inferior (DeLACOSTE,

KIRKPATRICK & ROSS, 1985). Na porção anterior do corpo (figura 26 do anexo 2) cruzam as fibras pré-motoras. As fibras da junção temporo-parieto-occipital cruzam na região caudal do corpo caloso, enquanto as fibras do lobo parietal (superior) e occipital cruzam no esplênio (DeLACOSTE e cols, 1985; ROCKLAND & PANDIA, 1986).

Esse padrão de cruzamento e mielinização do corpo caloso não é surpreendente, visto as áreas visuais serem as mais importantes, no neonato, para desenvolver a visão binocular e, futuramente, coordenar movimentos corporais como dirigir a mão a um objeto (BARKOVICH & KJOS, 1988). As áreas de associação pré-frontal e posterior são, de início, menos importantes para o neonato. Nessas últimas ocorre a integração das experiências sensoriais e a promoção de altos processos cognitivos como o planejamento (DIAMOND, 1990). O aumento no tamanho do corpo caloso pode refletir no aumento da complexidade das interações entre a criança e o meio ambiente (THOMPSON e cols., *in press*).

As paredes do metencéfalo formam a ponte, o cerebelo e a parte superior do 4º ventrículo (figura 6). A ponte, como o nome diz, serve de ligação entre os córtices cerebral e cerebelar à medula espinhal. Os neuroblastos das placas alares darão origem aos núcleos pontinos, coclear, vestibular e aos núcleos sensoriais do trigêmeo. O cerebelo desenvolve-se a partir das partes dorsais das placas alares, que aumentam e se fundem na linha média. Neuroblastos da zona intermédia dessas placas migram para a zona marginal originando o córtex cerebelar (LANGMAN, 1977; RAKIC, 1973; COWAN, 1979; MOORE, 1990).

O cerebelo é filogeneticamente dividido em: Arquicerebelo (Lobo floculonodular), porção mais antiga e com conexões com o aparelho vestibular. Paleocerebelo (vermis e lobo anterior), associado com a parte sensitiva apendicular. Neocerebelo (lobo posterior) relacionado com o controle seletivo do movimento apendicular (figura 6-D) (MACHADO, 1990).

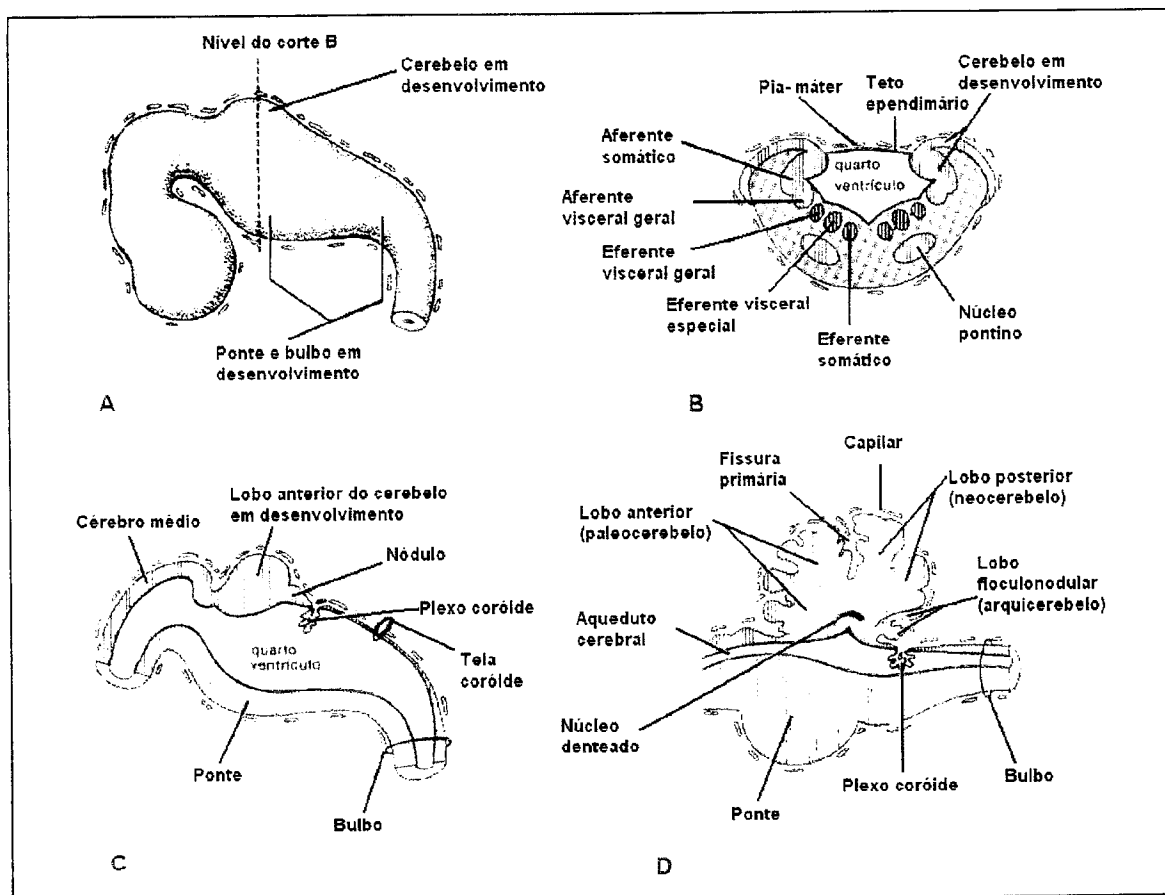


Figura 6: A. Encéfalo no final da 5ª semana. B. Corte transversal do metencéfalo (cerebelo e ponte em desenvolvimento). C e D. Cortes sagitais do encéfalo com 6 e 17 semanas (estágios de desenvolvimento da ponte e cerebelo) (adaptado de MOORE, 1990).

O mielencéfalo origina o bulbo. Nesse último, os neuroblastos das placas alares migram para a zona marginal formando 2 núcleos de substância cinzenta, medialmente (núcleos grácies) e lateralmente (núcleos cuneiformes). A área ventral do bulbo, chamada de pirâmide, é formada por um par de feixes de fibras corticoespinhais descendentes provenientes do córtex (MOORE, 1990).

Entre a 9ª e a 10ª semanas ocorre um espessamento da parede do terço inferior do tubo neural. Essa parede é formada de células neuroepiteliais e

originam todos os outros neurônios e células macrogliais da medula espinhal. A proliferação e diferenciação das células neuroepiteliais, na medula em desenvolvimento, gera as paredes espessas e placas delgadas do teto (alares) e do assoalho (basais) (figura 4-C). O espessamento diferencial das paredes produz um sulco, chamado sulco limitante, que separa a parte dorsal ou placa alar da parte ventral ou placa basal (figura 4-C). Essa separação é importante, já que tais placas estarão ligadas a funções aferentes e eferentes, posterior e respectivamente (MOORE, 1990, MACHADO, 1988).

A regionalização dorsoventral do tubo neural tem sido descrita graças aos estudos relacionados a placa basal. A notocorda (figura 1-C) tem uma função indutora na formação da parte ventral do tubo neural ou placa basal. Essa, por sua vez, induz a diferenciação dos futuros motoneurônios, ventrolaterais a ambos os lados. Alguns sinais implicados nessas induções vêm sendo identificados, como a proteína Sonic Hedgehog, secretada pela notocorda e, posteriormente pelas células vizinhas do ectoderma neural (CONCORDET, 1994).

A formação do SNC requer um grande número de células diferenciadas, que estabeleçam, entre si, um emaranhado de conexões e, sirvam de base às funções corticais. Assim sendo, há 3 grandes fases nesse desenvolvimento: a proliferação celular, a migração neuronal e a organização cortical (PINSARD LIVET & MANCINI, 1984).

A zona periventricular é a principal zona de proliferação celular. Na matriz germinal terão origem neurônios, células macrogliais, astrócitos e oligodendrócitos. Existem 2 picos de atividade proliferativa, a multiplicação neuronal máxima (8^a- 20^asemanas) e a multiplicação glial máxima (20^a- 40^a semanas). Esse processo de divisão celular é caracterizado por um “vai-vem” celular (figura 7), onde as células sintetizam DNA ao migrarem para a porção externa da zona ventricular, voltando, em seguida, para a superfície ependimária para dividir-se (CHIRON e cols., 1997). Quando as células param de proliferar tornam-se bipolares e migram para para a zona intermédia e depois para a placa cortical, entre o 3^o e o 5^o mês (MANCINI, CHABROL & LIVET, 1999).

A migração ocorre devido ao contato estabelecido entre os neurônios e as fibras gliais radiais (figura 8-B) (SIDMAN & RAKIC, 1973). As primeiras células a migrar ocupam as camadas mais profundas do córtex e as últimas, as mais superficiais (padrão *inside out*) (figura 8-A). Os feixes gliais controlam a organização colunar do córtex, desse modo um mesmo feixe guia várias gerações de neuroblastos procedentes da mesma região da matriz germinal. Por volta da vigésima terceira semana desenvolvem-se as primeiras sinapses.

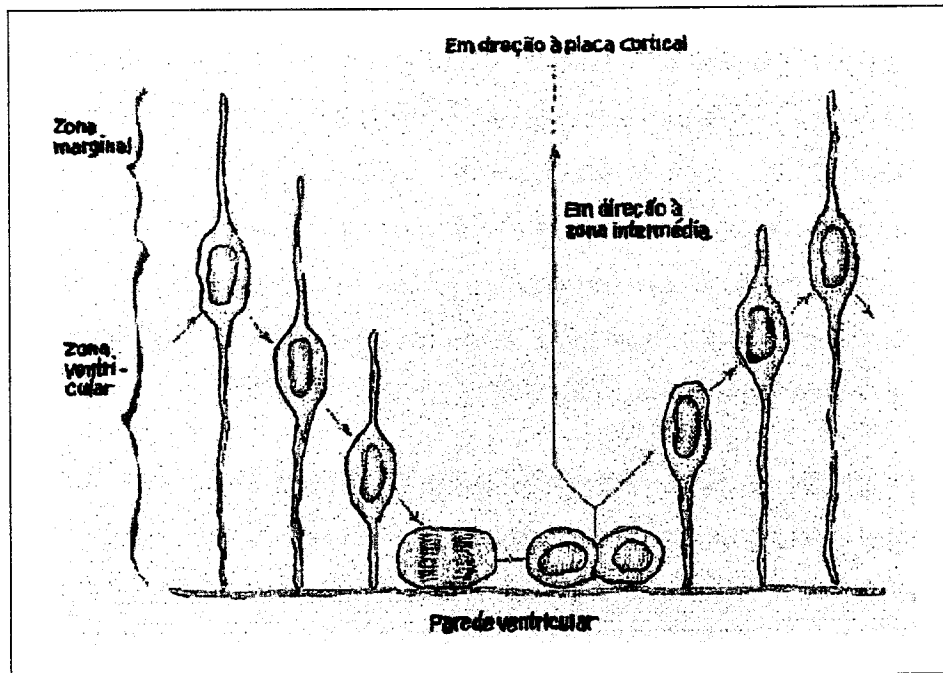


Figura 7: Representação esquemática da proliferação celular na zona ventricular (adaptado de MANCINI e cols., 1999).

O córtex maduro é constituído por um conjunto de 6 camadas (MORRISON, 1992; MANCINI e cols., 1999), cada uma formada por neurônios que adquiriram morfologia, neurotransmissores, conexões e funções determinadas (figura 8-A). O aumento da superfície cortical leva a formação de pregueamentos (circunvoluções e cisuras).

Devido ao número excessivo de células produzido, ocorre um processo conhecido por apoptose ou morte neuronal programada, que em algumas regiões pode atingir 10 a 80% do total de células produzido (CHANGEUX, 1983). Tal

processo é geneticamente determinado, mas pode sofrer influência de algumas estruturas funcionais.

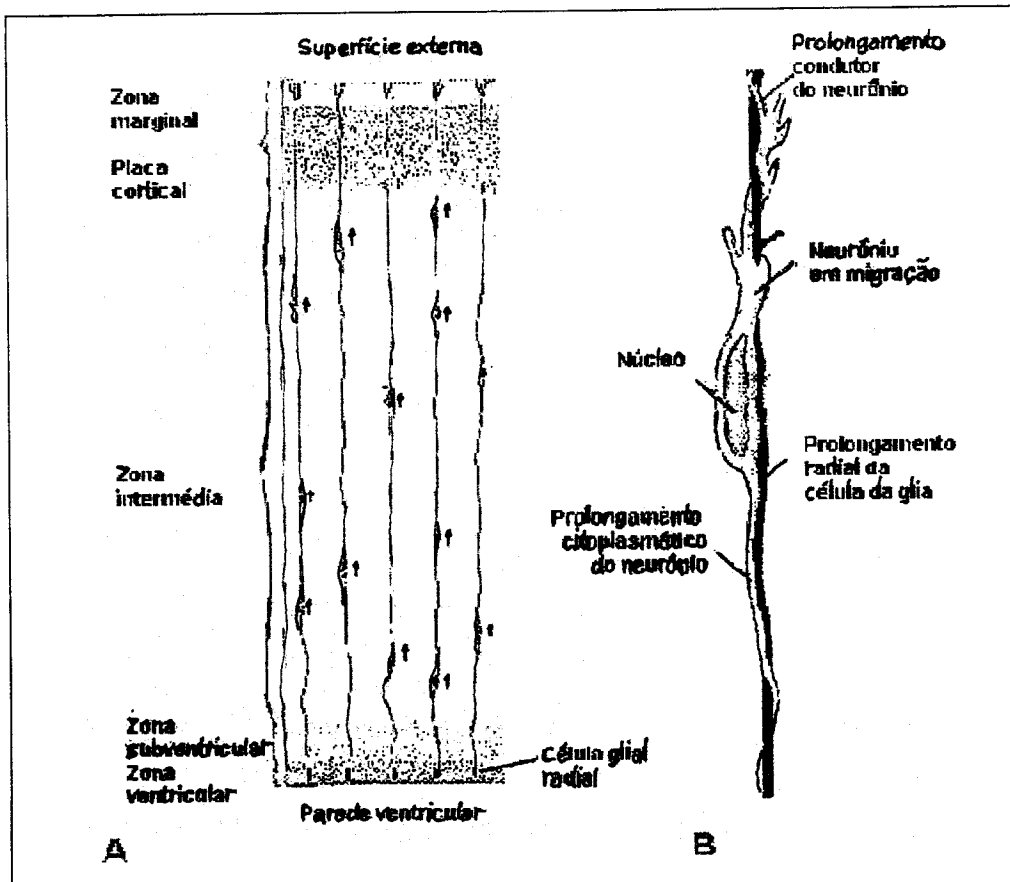


Figura 8: A. Representação das camadas celulares num corte hemisférico. B. Representação de um neurônio em migração (adaptado de MANCINI e cols., 1999).

A mielinização varia de uma estrutura para a outra, avançando da porção caudal para a rostral, os primeiros a mielinizarem-se são os nervos periféricos. A mielina aumenta a velocidade da condução nervosa. É sintetizada no SNC pelos oligodendrócitos e no Sistema Nervoso Periférico (SNP) pelas células de Schwann. No SNC a mielinização é postero anterior, iniciando-se após o nascimento e prosseguindo até aproximadamente os 15 anos (YAKOVLEV & LECOURE, 1967).

3.3. Embriologia da Face

A face se desenvolve entre a 4ª e 8ª semanas de gestação. O centro inicial de formação facial é uma depressão ectodérmica denominada estomódio (boca primitiva), rodeada pelos ramos do 1º arco branquial.

Alguns estudos tem demonstrado que o desenvolvimento facial e do SNC são interligados, tanto diretamente através de interações indutivas, quanto indiretamente, secundário às mudanças na forma do cérebro e(ou) do crânio (OPITZ, 1982; COULY, 1987).

Os genes HOX controlam a migração das células da crista neural dos rombômeros 1 e 2 para o 1º arco faríngeo, as células do 4º rombômero migram para o 2º arco, enquanto as células da crista do 6º e 7º rombômeros migram para os arcos 3 e 4 (LOURYANS, 1989). A subdivisão de segmentação, evidente na natureza metamérica dos rombômeros, somitômeros, somitos e arcos faríngeos, cria modelos para o subsequente desenvolvimento facial (SPERBER & MACHIN, 1994).

Na 5ª semana ocorre uma proliferação do mesênquima que circunda o estomódio, originando cinco estruturas:

- Eminência Frontal→na posição superior
- 2 proeminências maxilares→na posição lateral
- 2 proeminências mandibulares→na posição caudal

A eminência frontal é derivada da proliferação do mesênquima, ventral ao encéfalo, e origina a testa, bem como, o dorso e a ponta nasais. As demais proeminências são derivadas do 1º arco branquial (figura 9-B) (MOORE, 1990).

Apesar do mesênquima subjacente ser contínuo, essas estruturas são individualizadas pela presença de sulcos.

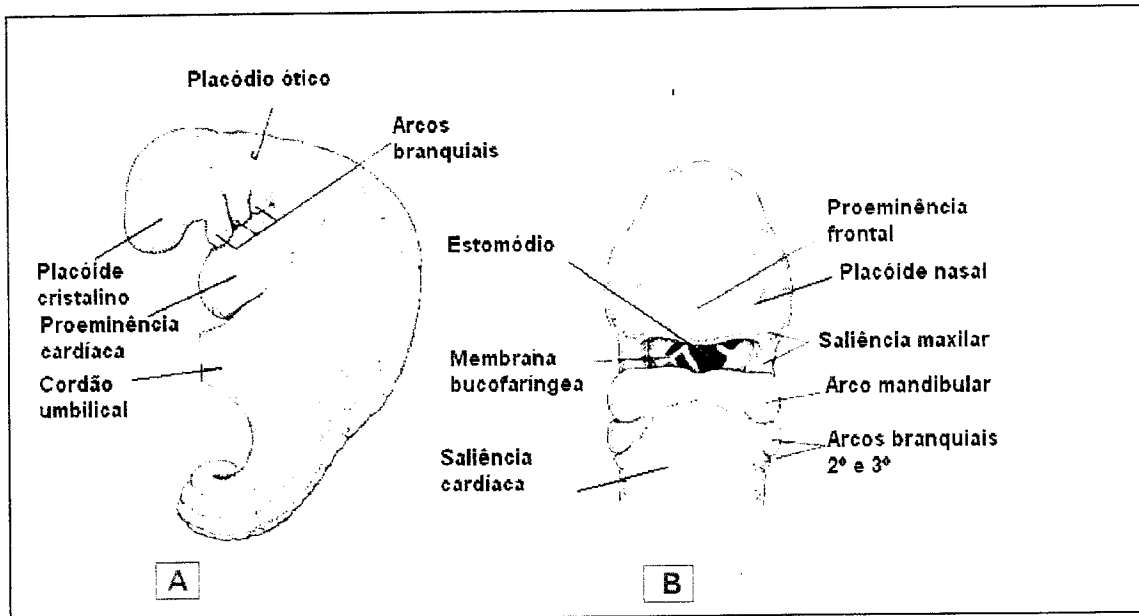


Figura 9: A. Embrião de 4 semanas (visão lateral). B. Visão frontal de embrião de 4,5 semanas (adaptado de LANGMAN, 1977).

Acima do estomódio e de cada lado da eminência frontal forma-se um espessamento de ectoderma, conhecido por placóide nasal. Ao conjunto da eminência frontal e dos placóides nasais denomina-se proeminência frontonasal (LANGMAN, 1977).

Na 5ª semana os placóides nasais são contornados por elevações do mesênquima marginal (proeminências nasais mediais e laterais) e passam a ser o piso de uma depressão denominada fosseta nasal.

As proeminências nasais laterais originam as asas nasais e, são separadas das proeminências mandibulares pelo sulco nasolacrimal (figura 10), que originará o ducto nasolacrimal. As proeminências mediais darão origem ao contorno medial da narina e, junto com as células da crista neural, formarão a cápsula nasal, que, por sua vez, originará o septo nasal (MOORE, 1990).

Durante a 4ª semana, quando as pregas neurais se fundem para formar o prosencéfalo, ocorre uma evaginação dos sulcos ópticos, formando as vesículas ópticas. Essas últimas darão origem às estruturas internas e externas do globo ocular. Assim, os órgãos visuais desenvolvem-se a partir do neuroectoderma (prosencéfalo), do ectoderma de superfície e do mesoderma entre eles. No final da 5ª semana os globos oculares, situam-se ligeiramente na frente da face (figura 10-A). Nessa mesma época se inicia a formação do ouvido externo (LANGMAN, 1977, MOORE, 1990).

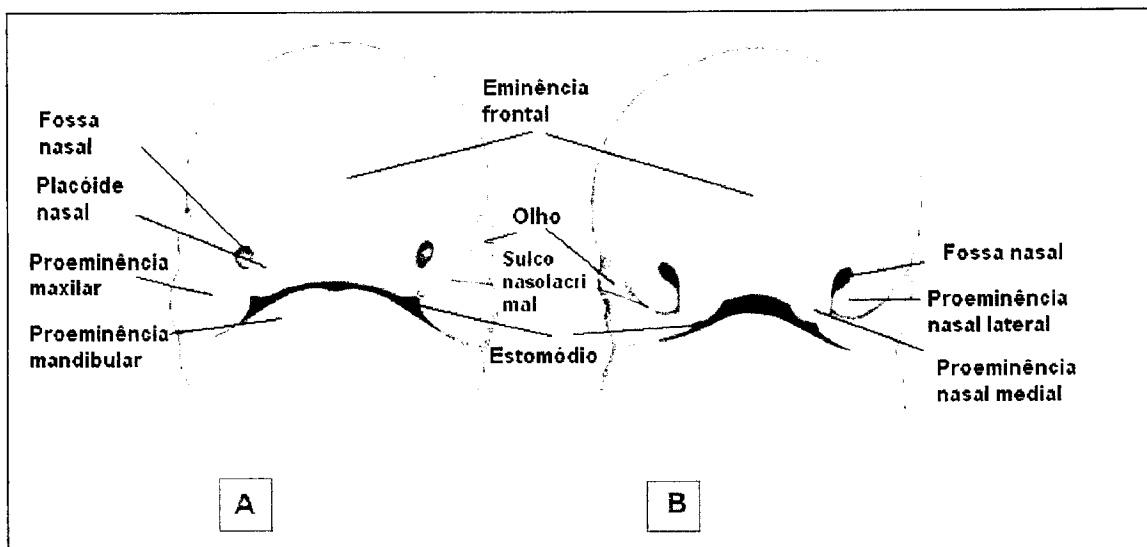


Figura 10: A. Embrião de 5 semanas. B. Embrião de 6 semanas (as proeminências nasais são separadas das proeminências maxilares por sulcos profundos (adaptado de LANGMAN, 1977)).

Entre a 6ª e 7ª semanas o aspecto facial modifica-se muito. As proeminências maxilares crescem medialmente fundindo-se com as proeminências nasais e originando o segmento intermaxilar (figura 11-B). Esse último originará o palato primário, a porção mediana da maxila e a porção central do lábio superior com a porção gengival correspondente. Ainda nesse período as proeminências maxilares originarão as porções laterais do lábio superior, o palato

secundário e o maxilar; enquanto as proeminências nasais mediais originam o septo nasal cartilaginoso (MOORE, 1990).

Com o desenvolvimento facial, inicia-se a formação das cavidades nasais (6ª semana), a partir de um aprofundamento das fossetas nasais secundário ao crescimento das proeminências nasais mediais e laterais (figura 10). Tal evento dá origem aos sacos nasais primitivos, que crescem em sentido dorso-caudal, em posição ventral ao encéfalo em desenvolvimento. Os sacos nasais são separados da cavidade oral pela membrana oronasal, que, a partir do rompimento, formam as coanas primitivas. A parede lateral de cada cavidade sofre, então, elevações que originarão os cornetos (superior, médio e inferior) e o epitélio do teto das cavidades nasais. Esse último se especializará em receptores olfativos, cujos axônios crescem em direção aos bulbos olfatórios encefálicos (SEDANO e cols, 1970, MOORE, 1990).

O desenvolvimento do nariz depende da formação da cápsula cartilaginosa nasal, induzida pelo epitélio olfativo. Essa cápsula faz parte do condrocrânio e tem uma porção septada sagital e outra horizontal. A porção sagital eleva a ponta do nariz e roda as narinas caudalmente, enquanto a porção horizontal separa a cavidade nasal do cérebro e contribui para a formação do dorso nasal (SEDANO e cols., 1970).

Os lábios primitivos 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 gradativa, formando o sulco labial, entre a gengiva e os lábios. Outro resquício dessa lâmina são os freios labiais (HANSON, 1980; MOORE, 1990).

As bochechas e lábios são, então, preenchidos por mesênquima do 2º arco branquial, originando os músculos da mímica facial, os quais são inervados pelo nervo do 2º arco branquial (facial). O mesênquima do 1º arco branquial, origina os músculos da mastigação, inervados pelo nervo do 1º arco branquial (Trigêmeo) (MOORE, 1990).

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. Assim, a forma do esqueleto craniofacial é determinado pelo crescimento de áreas funcionais (cérebro, olho, nariz, centros de ossificação). Uma parada no desenvolvimento desses centros, ou das estruturas que o recobrem pode manifestar-se como uma malformação craniofacial. O esqueleto craniofacial segue um curso de crescimento helicoidal (simbolizado pela letra "S"), que se inicia na fossa cranial mediana e anterior. Esse crescimento é seguido pela redução da distância interorbital e do processo nasomaxilar e continua-se para frente, para baixo e lateralmente. (VAN DER MEULEN e cols., 1983)

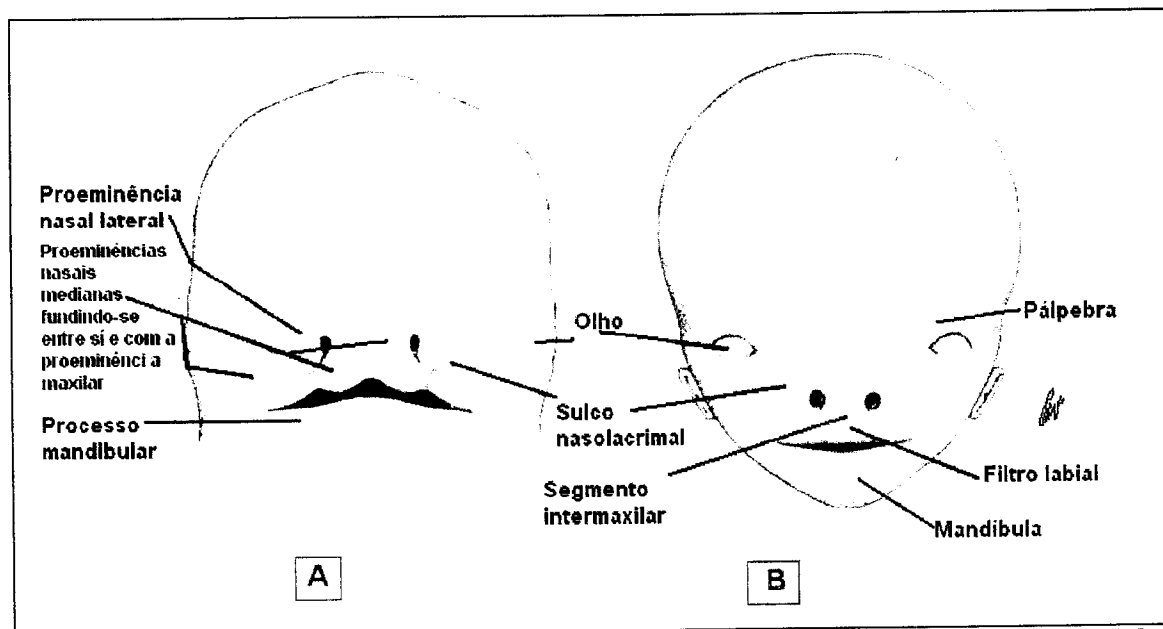


Figura 11: A. Embrião de 7 semanas. B. Embrião de 10 semanas. Os processos maxilares juntam-se gradualmente às pregas nasais e os sulcos são preenchidos por mesênquima (adaptado de LANGMAN, 1977).

A palatogênese ocorre da 5ª a 15ª semanas, sendo considerado crítico o período entre a 6ª e a 9ª semanas. Os processos nasais mediais fundem-se

formando o segmento intermaxilar, que dará origem ao palato primário, ao filtro do lábio superior e a porção medial da maxila, onde se alojarão os dentes incisivos.

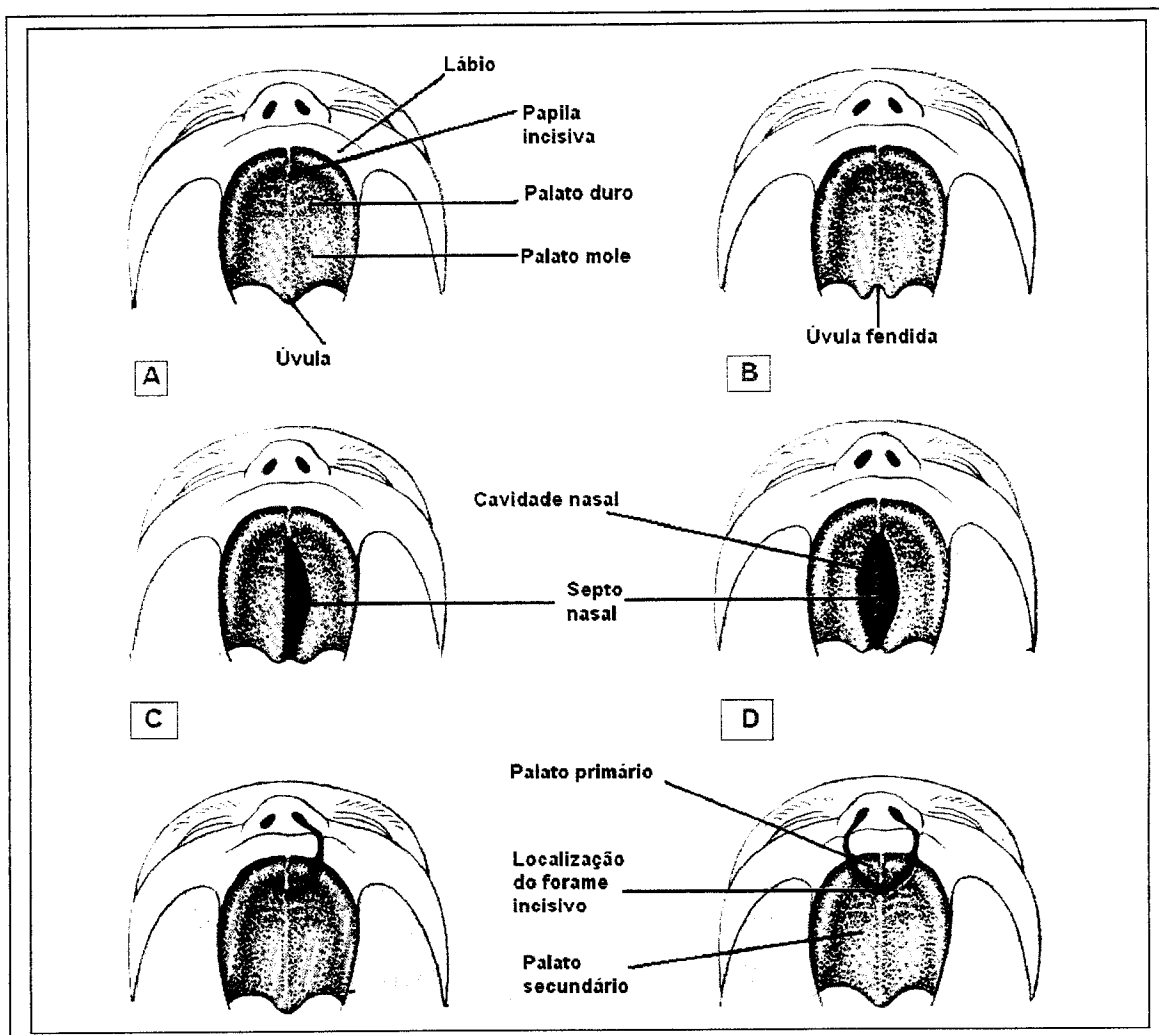


Figura 12: A. Lábio e palato normais. B. Úvula fendida (bífida). C e D. Fendas uni e bilateral do palato posterior. E e F. Fendas uni e bilateral completas do lábio, processo alveolar e palato anterior (adaptado de MOORE, 1990).

Duas prateleiras horizontais de mesoderma (processos palatinos laterais), que, na 6ª semana, dirigiam-se obliquamente para baixo, iniciam, na 7ª semana, uma subida para o plano horizontal, fundindo-se e originando o palato secundário (primórdio dos palatos duro e mole). Esse último, por sua vez, funde-se com o palato primário e o septo nasal (entre a 9ª e 12ª semanas). Traves

ósseas se estendem, simultaneamente, do maxilar e dos ossos palatinos, para os processos laterais do palato, originando o palato duro. As porções posteriores desses processos não se ossificam e constituem o palato mole e a úvula, no final da vigésima semana. As principais alterações na palatogênese podem ser observadas na figura 12 (HANSON, 1980; MOORE, 1990).

Os seios paranasais são evaginações da parede nasal lateral para dentro dos ossos maxilar, etmóide, frontal e esfenóide. Eles são formados tardiamente na vida fetal e desenvolvem-se após o nascimento, atingindo o seu máximo na puberdade. Os seios maxilares já são observados no nascimento. Aos 2 anos as células etmoidais dividem-se em um grupo anterior, que originará os seios frontais, e um posterior, que originará os seios esfenoidais.

O mesoderma dos pavilhões auriculares, que se origina do mesênquima dos dois primeiros arcos branquiais, começa a desenvolver-se a partir de 6 saliências, em torno da primeira fenda branquial, por volta da 6ª semana de gestação. No início elas estão localizadas na parte cefálica da futura região cervical, em seguida fundem-se e migram até a porção facial lateral, na altura dos olhos, à medida que a mandíbula se desenvolve (LANGMAN, 1977; MOORE, 1990).

O desenvolvimento facial final ocorre lentamente (FERRARIO e cols.,1997), modificando-se em suas proporções e posições com o desenvolvimento fetal. O quadro 3 resume, de maneira esquemática, a origem embrionária das principais estruturas faciais.

Quadro 3: Origem embrionária das principais estruturas da face:

ESTRUTURAS	ORIGEM EMBRIONÁRIA		
	Proeminência Frontonasal	Proeminências Maxilares	Proeminências Mandibulares
TESTA	+		
NARIZ	+		
FILTRO NASO-LABIAL	+	+	
PORÇÃO MÉDIA DO LÁBIO SUPERIOR	+	+	
PALATO SECUNDÁRIO		+	
PORÇÕES LATERAIS DO LÁBIO SUPERIOR		+	
MAXILA		+	
MANDÍBULA			+
LÁBIO INFERIOR			+
PARTE INFERIOR DA FACE			+

LOPES (1995)

3.4. Malformações do SNC e Distúrbios no Fechamento do Tubo Neural

Não raro, ocorrem erros no processo de desenvolvimento humano. Os embriões e fetos mais anormais não nascem vivos, pois são abortados em algum dos estágios de desenvolvimento. No entanto 3 a 5% das gestações chegam a termo, gerando indivíduos com anomalias congênitas (AASE, 1990). Nesse texto serão abordadas as que envolvem o SNC.

As malformações do SNC são a causa mais freqüente de encefalopatias crônicas, podendo manifestarem-se clinicamente por quadros de paralisia cerebral, deficiência mental ou distúrbios do comportamento. A etiologia é bem variada, tanto fatores genéticos quanto ambientais podem alterar o curso da morfogênese (ROSEMBERG, 1992; BARKOVICH e cols., 1996).

Tradicionalmente acreditava-se que existisse um sítio único de fechamento do tubo neural (modelo do "zipper") (HEUSER & STREETER, 1941), porém, a partir de vários trabalhos experimentais em modelos animais e dos estudos de VAN ALLEN e cols. (1993), passaram a existir evidências da existência de múltiplos "sítios de fechamento". Esse modelo explicaria melhor os inúmeros defeitos do tubo neural (DTN), os diferentes riscos de recorrência e as diferentes freqüências quando associados a anomalias cromossômicas estruturais. VAN ALLEN propõe a existência de 4 sítios de fechamento, provavelmente controlados por genes separados e expressados durante a embriogênese (figura 15-A). Variações na taxa e localização dos pontos de fechamento tornariam o embrião mais susceptível ao ambiente e a outros fatores (Quadro 4).

Vários distúrbios podem ocorrer durante o desenvolvimento do tubo neural (TN). Quando ocorrem durante a neurulação primária, podem ocasionar craniorraquisque total, anencefalia, mielosquisse, encefalocele, meningocele e malformação de Arnold-Chiari.

Quadro 4: Etiologias conhecidas com alterações nos sítios de fechamento do tubo neural

DESORDENS ASSOCIADAS COM DTN	SÍTIOS DE FECHAMENTO USUAIS
Fatores nutricionais, deficiência de folato	2, 4 e 1
Teratógenos	
Alcool	2, 1
Aminopterina	anencefalia e encefaloceles
Carbamazepina	2, 1 (caudal)
Diabetes materna	2, 1 (caudal), 5, canalização, disgenesia caudal
Hipertermia materna	2-4, 4 (encefaloceles)
Valproato	5, canalização
Warfarin	4 (encefaloceles)
Ácido retinóico	3, 3-2 (neuroporo)
Metotrexato	3, 3-2 (neuroporo)
Desordens cromossômicas	
Trissomia do 13	2-4, 1 (caudal)
Trissomia do 18	2-4, 1 (caudal)
Sd. de Turner (45,X)	2-4, 4 (encefaloceles)
Triploidias	2-4, 1 (caudal)
Outras	Variavel
Síndromes comuns	
Bandas amnióticas	3, 2-4, 4, 1 (caudal), 5
Ectrodactilia-anomalias urinárias	1 (caudal)
Facio-auriculovertebral	3 (encefalocele)
Displasia fronto-facio-nasal	3, 3-2 (neuroporo)
Displasia frontonasal	3, 3-2 (neuroporo)
Meckel-Gruber	4 (encefalocele)
Osteosclerose-DTN	1 (medial)
DTN aut. dominante	Variavel
DTN ligados ao X	Variavel
Focomelia de Roberts	3-2 (neuroporo)
Agenesia sacral	Canalização
Herança Sikh	4-1 (rostral), 1 (rostral)
Walker-Warburg	2-4 (neuroporo), 4 (encefalocele)

Adaptado de VAN ALLEN e cols. (1993)

A craniorraquisquise total, anencefalia e mielosquise são devidas, respectivamente, à ausência total de neurulação (falha de fechamento nos pontos 1, 2 e 4), ao não fechamento do segmento anterior (falha de fechamento nos pontos 2 e 4) e do segmento posterior (falha de fechamento no ponto 1) do tubo neural. Tais alterações são incompatíveis com a vida (figura 15) (SATO, KAO & SMITH, 1991; VAN ALLEN e cols, 1993).

Encefalocelos são herniações do tecido cerebral por aberturas anormais nos ossos da calota craniana (HAN e cols., 1985). Ocorrem devido a alterações no fechamento anterior do tubo neural. As mais frequentes são as occipitais (falha de fechamento parcial ou completa no ponto 4). Na figura 13 observamos exemplos de encefalocelos.

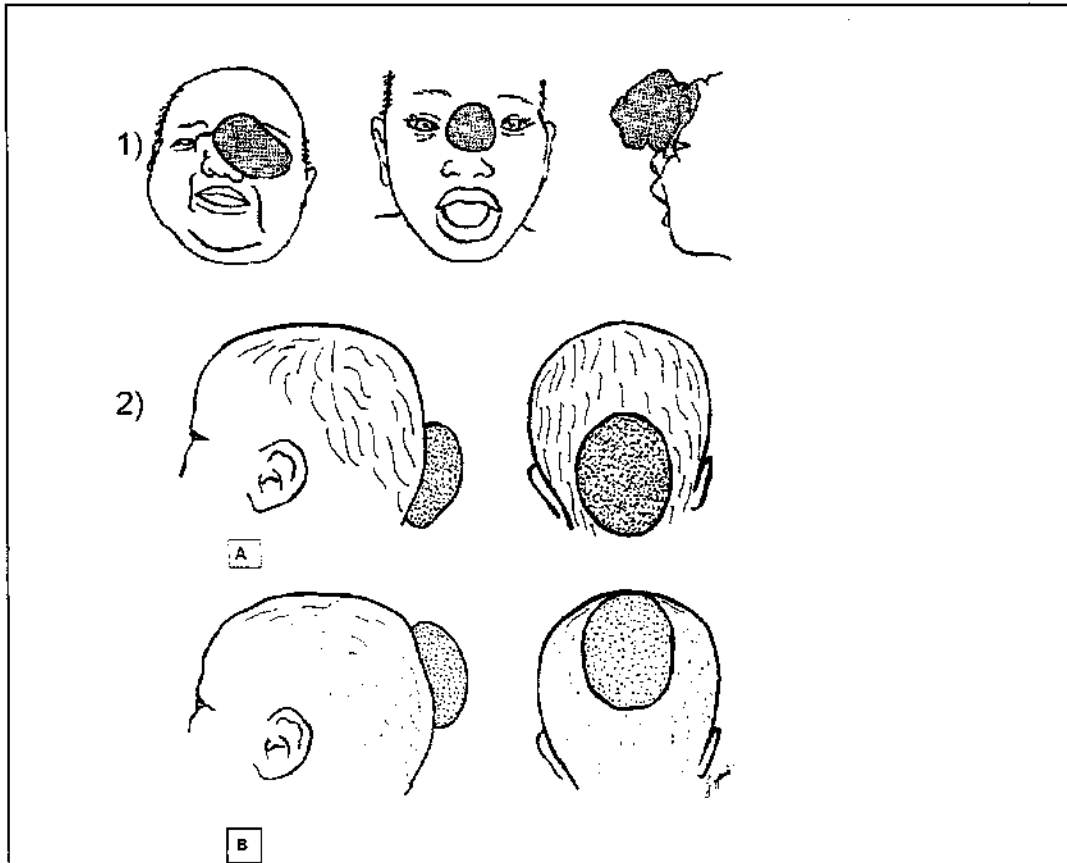


Figura 13: 1)Encefalocelos frontais, 2A) Encefalocelos occipitais, 2B) Encefalocelos parietais

Mielomeningoceles são herniações do canal medular secundárias a alterações no fechamento posterior do tubo neural (falha de fechamento parcial no ponto 1 ou 5). Em 80% dos casos são lombares. O restante encontra-se por ordem de freqüência nas regiões cervical, sacral e torácica. Quando apenas as

meninges sofrem herniação, recebem o nome de meningoceles (figura 15-I) (ALTMAN & ALTMAN, 1987).

A malformação de Arnold-Chiari é caracterizada pelo deslocamento caudal do bulbo e da porção cerebelar inferior para o interior do canal raqueano. Aqui, os primeiros seguimentos medulares estão rebaixados, a ponte é hipoplásica e o IV ventrículo é estreitado. Há hidrocefalia e mielomeningocele associadas (ROSEMBERG, 1992).

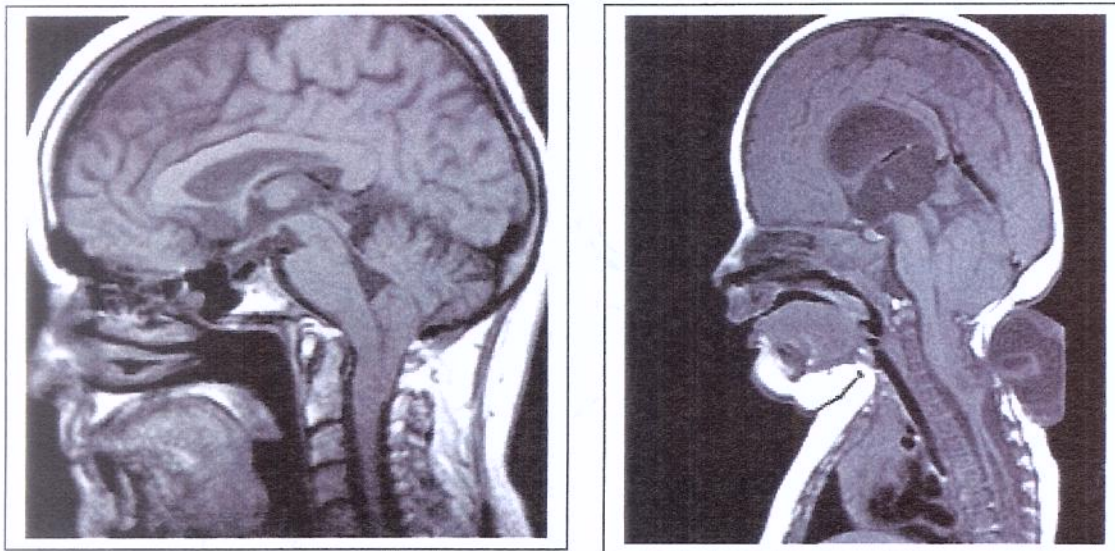


Figura 14: A. Anomalia de Arnold-Chiari tipo I; B. Anomalia de Chiari tipo III

As malformações de Chiari dividem-se em I, II e III. A malformação de Chiari tipo I se caracteriza por herniação das tonsilas cerebelares pelo forame magno, sendo associada com hidrocefalia, hidromielia, impressão basilar e occipitalização da 1ª vértebra cervical (figura 14-A). Na malformação de Chiari tipo II encontra-se, além das alterações do Chiari tipo I, mielomeningocele lombar e, às vezes, disgenesia de corpo caloso. A malformação de Chiari tipo III é caracterizada pelas mesmas alterações da tipo II, porém com encefalocele occipital ou meningocele cervical (figura 14-B) (BARROS e cols., 1997).

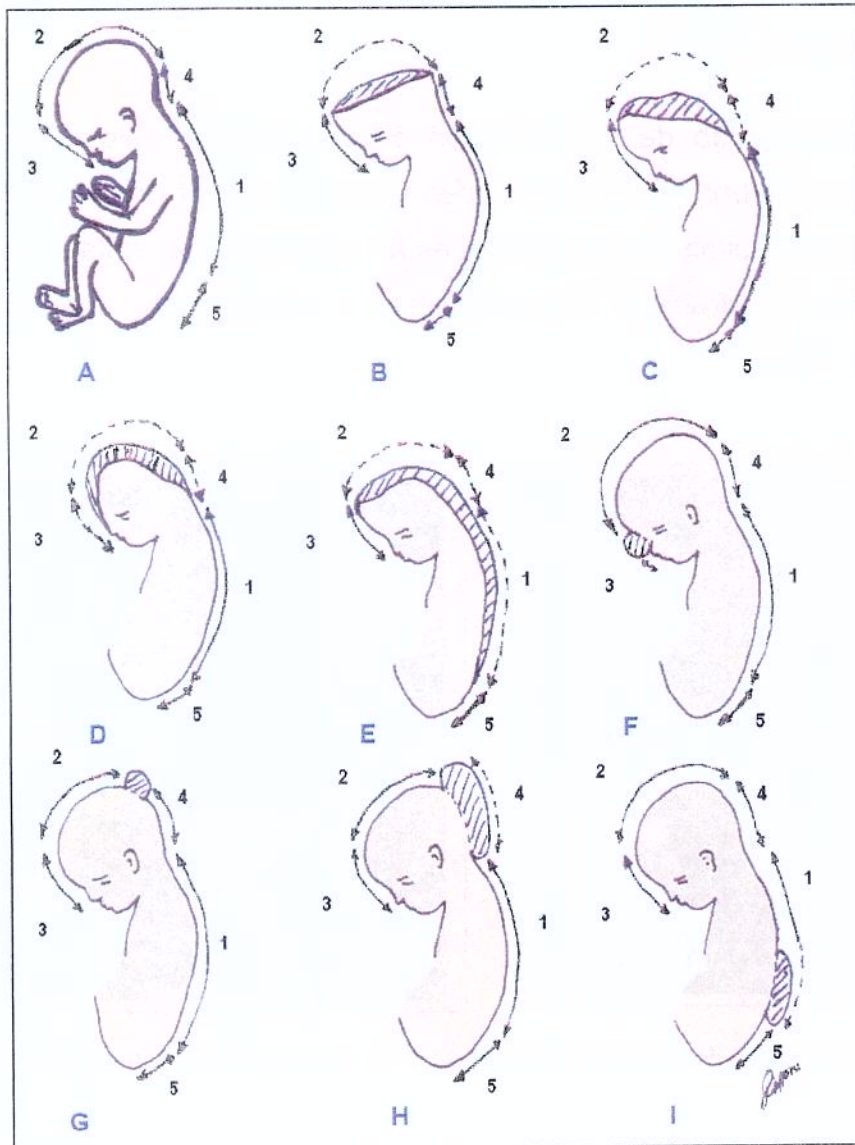


Figura 15: Erros comuns no fechamento do tubo neural. A. Normal. B. Meroacrânia (falha no ponto 2). C. Holoacrânia (falha nos pontos 2 e 4). D. Faciocraniosquisse (falha nos pontos 3, 2 e 4). E. Craniorraquisse (falha nos pontos 2, 4 e 1). F. Encefalocele frontal (falha na junção 3 e 2). G. Encefalocele parieto-occipital (falha na junção 2 e 4). H. Encefalocele occipital (falha na porção 4). I. Mielosele ou meningo mielosele toraco-lombo-sacra (falha na porção distal de 1) (adaptado de VAN ALLEN e cols., 1993).

Os distúrbios da neurulação secundária são provocados por alterações na porção caudal do tubo neural, gerando anomalias do cone medular, do *fillum*

terminal, dos segmentos vertebrais lombares (baixos), sacrais e coccígeos. Esses distúrbios podem ocasionar quadros como: mielocistocele, diastematomelia, meningocele, lipomeningocele, medula fixa, sinus dermais e teratomas.

A mielocistocele é uma dilatação cística do canal central da medula, que atinge seus últimos segmentos.

Na diastematomelia observa-se bifidez na porção caudal da medula. Em muitos casos, essa bifidez é devida a um esporão ósseo ou cartilaginoso que se prende às paredes ventrais dos corpos vertebrais. Tal condição diferencia-se da medula fixa, na qual o cone medular e o fillum terminal ficam fixos por fibrose ao estojo ósseo.

As lipomeningocelos são invaginações meníngeas que podem estar associadas a lipomas. Os seios dermais (fóvea coccígea) são depressões cutâneas na região sacra, que indicam a região de fechamento do neuroporo posterior. Muitas vezes a presença da fóvea coccígea está associada a espinha bífida oculta ou a tumores, como a massa dermóide intramedular ou teratomas.

Os distúrbios ocorridos durante a fase de segmentação (5^a a 6^a semanas) podem ocasionar as holoprosencefalias, a agenesia de corpo caloso, a displasia septo óptica e as malformações da fossa posterior.

As holoprosencefalias são o mais grave defeito de segmentação (ELIAS, KAWAMOTO & WILSON, 1992). Podem ser esporádicas, secundárias a efeito teratogênico ou, ainda, genéticas (Trissomia do 13). As holoprosencefalias são divididas em lobares (vesícula única), semi-lobares ou lobares. Geralmente são acompanhadas de defeitos faciais como ciclopia, cebocefalia, hipotelorismo, palatognatosquise entre outras (JELLINGER e cols., 1981).

As alterações no corpo caloso (CC) ocorrem por distúrbios no desenvolvimento prosencefálico mediano (LOESER & ALVORD, 1968). Segundo DOBYNS (1996) existem 4 tipos de agenesia de corpo caloso (2 tipos primários ou verdadeiros e 2 tipos secundários).

O primeiro tipo de agenesia de CC, primário, seria devido a distúrbios que ocorrem na blastogênese; alteram a orientação do gradiente de migração das fibras comissurais, incapacitando os axônios de atravessar a LM. Isso resulta na formação das “probst bands” (emaranhado de fibras que não cruzaram) e na agenesia de corpo caloso (figura 16) (McLEOD e col., 1987) O segundo tipo seria devido a defeito em qualquer axônio comissural ou falência em corpos celulares familiares (Sd. de Walker-Walburg, outros tipos de lisencefalia, Hidrocefalia e Estenose do aqueduto de Silvius ligada ao X). Esse defeito ocorreria por mutação na molécula de adesão celular L1 (glicoproteína altamente conservada, implicada na migração neuronal) (DOBYNS, 1996; SCHIFFER & BORSOTTI, 1997).

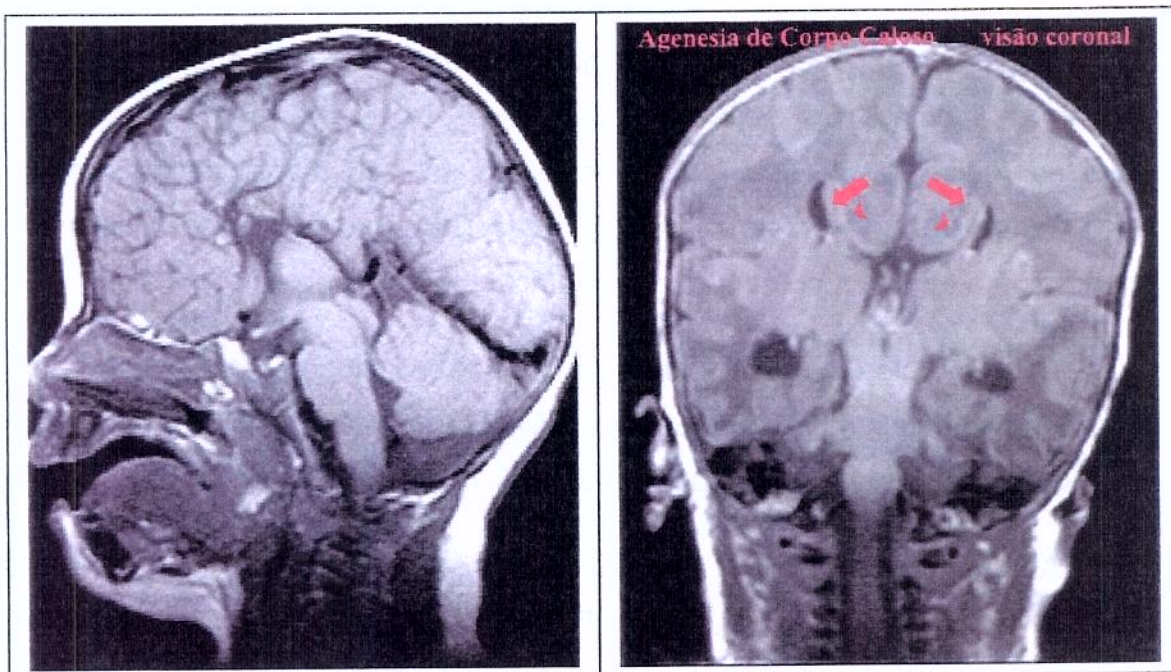


Figura 16: Agenesia de corpo caloso, visão sagital e coronal. Nota-se a presença de bandas Probst (setas vermelhas).

Dos tipos secundários, o primeiro, seria devido as malformações maiores do prosencéfalo (encefalocelos frontais, holoprosencefalias), que comprometeriam as estruturas necessárias à formação do corpo caloso. O

segundo seria por degeneração do corpo caloso (Sd. de Lyon) (BANFORTH, 1988; DOBYNS, 1996).

Alterações mais tardias no desenvolvimento embrionário podem resultar em anomalias parciais (disgenesias) ou, ainda, em hipoplasia de corpo caloso (OPITZ & GILBERT, 1993; SONIGO e cols., 1998).

Em alguns pacientes, as alterações em corpo caloso podem passar despercebidas, pela ausência de sintomatologia, sendo achados de autópsia (BOSSY, 1970). SPERRY (1968) reportou que o corpo caloso facilita o aprendizado, partilhando a memória entre os hemisférios. Assim, a maioria dos pacientes, com alterações no corpo caloso, apresenta algum grau de transtorno de processamento cerebral, porém, na maioria dos casos esses sintomas só são notados após os 3 anos de idade (KENDALL, 1983).

A incidência da agenesia de corpo caloso isolada é de 3-7 para mil nascidos vivos. Existem também quadros de anomalias congênitas múltiplas, com etiologia conhecida ou não, onde a agenesia/disgenesia de corpo caloso pode ser detectada, como por exemplo as Síndromes de Aicardi e de Anderman (DELEZOIDE, NANCY & LARROCHE, 1990, DOBYNS, 1996).

A Displasia Septo-Óptica é caracterizada por esquizecefalia, agenesia do septo pelúcido (50% dos casos), alterações oculares (hipoplasia de nervo óptico, quiasma e infundíbulo) e endócrinas (baixos níveis de hormônios do crescimento, estimulador da tireóide, luteinizante, folículo estimulante e hormônio antidiurético) (DELEZOIDE e cols., 1990).

Os distúrbios de proliferação e migração neuronal podem ser genéticos ou adquiridos (irradiação, doenças infecciosas, álcool na gestação). Os primeiros podem ser divididos em microcefalias e megalencefalias; os segundos em paquigirias, lisencefalias, heterotopias neuronais e displasias corticais.

As microcefalias podem ter etiologia ambiental, como as secundárias a radiação ionizante, ou serem geneticamente determinadas, como é o caso da microcefalia vera.

As megalencefalias podem ser variantes constitucionais ou acompanhar determinadas síndromes (Sd. de Sottos, hemimegalencefalia, acondroplasia) (ROSEMBERG, 1992).

Na lisencefalia (agiria) encontra-se o cérebro desprovido de giros (figura 17). Os quadros são subdivididos em lisencefalia clássica (previamente conhecida por Tipo I - córtex de 4 camadas) e lisencefalia tipo *Cobblestone* (prévio Tipo II - córtex espessado, sem divisão em camadas). A expressão clínica é extremamente grave, podendo ocorrer hemiplegia, convulsões, deficiência mental profunda e anormalidades no sensorio (DOBYNS & TRUWIT, 1995).

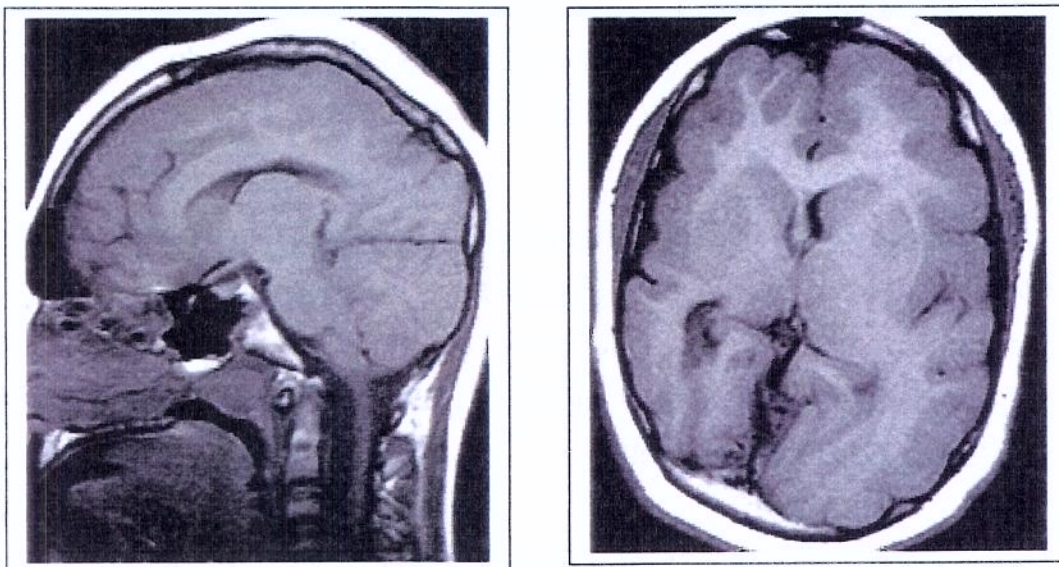


Figura 17: Lisencefalia, visão sagital e axial

As paquigirias são distúrbios completos ou segmentares do córtex, nos quais as circunvoluções são extremamente amplas, planas e com redução do número de sulcos (DIAMENT & CYPEL, 1996).

As heterotopias neuronais (figura 18-B) são grupos de neurônios, em geral com arranjo nodular e situando-se profundamente na substância branca ou nas regiões subventriculares. As displasias corticais são anomalias da migração (figura 18-A). Elas podem ser displasias difusas ou microdisgenesias focais, que são distúrbios tardios na migração (KAUFMANN & GALABURDA, 1989). Tais quadros são encontradas em 26% de cérebros normais autopsiados e em alguns pacientes com epilepsia, DM, distúrbios disléxicos e da lateralidade (DIAMENT & CYPEL, 1996).

As malformações da fossa posterior incluem aplasias, hipoplasias, displasias cerebelares e anomalias de migração (SONIGO e cols.,1998).

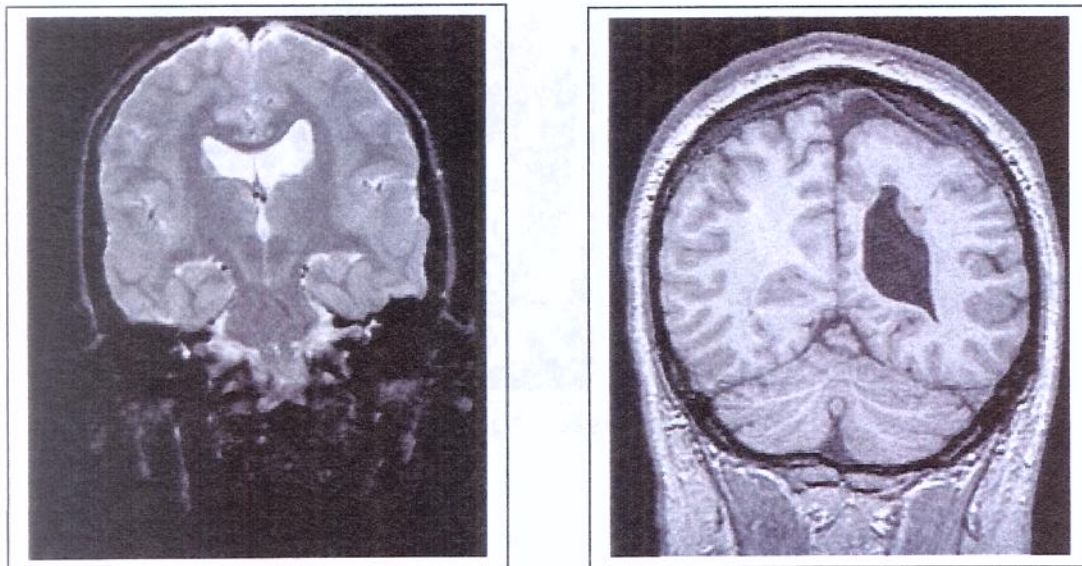


Figura 18: A. Displasia cortical. B. heterotopia nodular

As aplasias podem ser parciais, totais, ou acompanhar quadros sindrômicos: Sd. de Dandy-Walker (dilatação cística do IV ventrículo, aplasia ou

hipoplasia parcial do vermis cerebelar, agenesia de corpo caloso, atresia dos forames de Lushka e Magendie) (figura 19), Sd. de Joubert (dilatação cística do IV ventrículo, aplasia ou hipoplasia parcial de agenesia do vermis, cisto de fossa posterior, ataxia crônica, deficiência mental, movimentos oculares anormais e períodos alternados de hiperpnéia e apnéia) (DELEZOIDE e cols., 1990).

Ainda no complexo Dandy-Walker (DW) encontramos a malformação de DW (agenesia parcial ou completa do vermis cerebelar, dilatação cística do 4º ventrículo e alargamento da fossa posterior), a megacisterna magna (vermis cerebelar intacto) e a variante DW (dilatação cística do 4º ventrículo e hipoplasia de vermis cerebelar, sem aumento da fossa posterior) (SONIGO e cols., 1998).

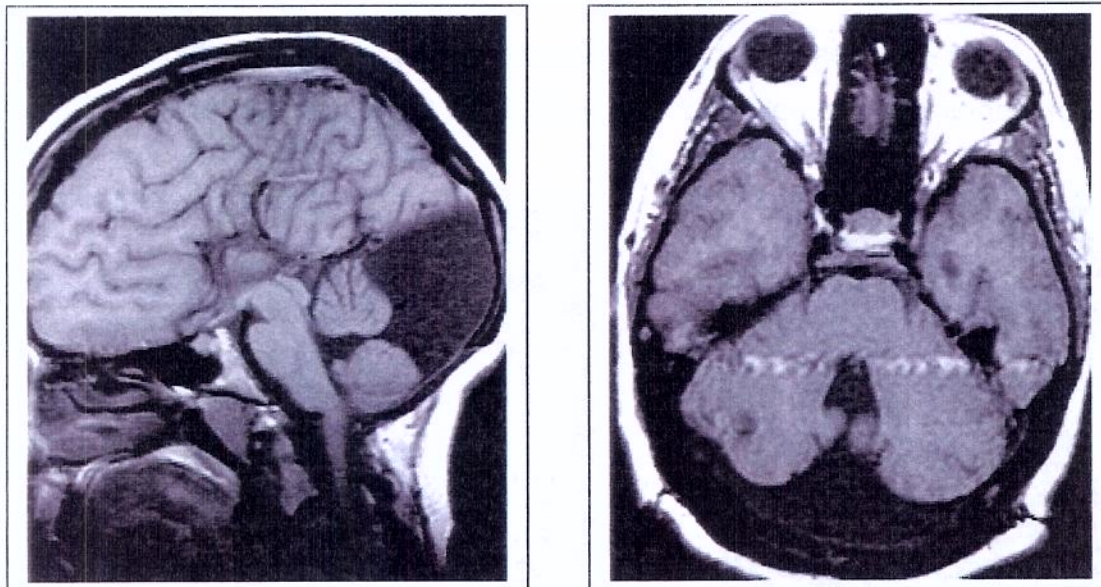


Figura 19: Anomalia de Dandy-Walker, visão sagital e axial.

Com relação às displasia cerebelares, foram definidos 4 tipos: microgiria cerebelar, persistência da camada granular superficial, aplasia da camada granular (Sd. de Worman) e displasia ganglionar (Sd. de Lhermitte Duclos).

*DISPLASIA
FRONTONASAL*

4. Displasia Frontonasal

4.1. Revisão de Literatura

O conhecimento dos defeitos de fechamento da linha média facial data de 1859, com os trabalhos de HOPPE, que descreveu um paciente com fissura nasal mediana. Em 1876 e 1901 LIEBRECHT e LEHMANN-NITSCHKE, respectivamente, descreveram novos quadros, isolados, de fissura nasal. ESSER (1939) e BOO-CHAI (1965), relatam, em seus trabalhos sobre fissuras nasais, além de casos esporádicos, alguns casos familiares.

A partir de 1967, com os trabalhos clínico-experimentais de DEMYER, foram definidas as primeiras características clínicas da entidade (vide classificação e critérios diagnósticos), que começou a ser chamada de Síndrome da Fenda Facial Mediana.

Em 1968, ROSASCO & MASA propuseram a denominação de Síndrome Frontonasal ao descreverem 2 pacientes com hipertelorismo ocular, fissura lateral de asa nasal, anomalias da cartilagem nasal e defeito ósseo frontal (considerado pelos autores como fontanela heterotópica). Um ano após (1969), FRANCESCONI & FORTUNATO iniciaram a discussão das possíveis etiologias para essa anomalia, considerada, por estes, como uma disrafia facial mediana.

SEDANO e cols. (1970), por meio de revisão de literatura, documentaram setenta pacientes com envolvimento do processo frontonasal. Entre esses pacientes, 3 possuíam história familiar de hipertelorismo e 4 provinham de irmandades gêmeas, das quais 3 eram discordantes e, na outra, o irmão apresentava fissura nasal. Tomando como base essas informações, esses

autores consideraram que o quadro não teria base genética, sendo decorrente do desenvolvimento embrionário anormal do processo frontonasal. Foi então sugerido o termo "Displasia Frontonasal" para sua denominação e proposta uma nova classificação (vide classificação e critérios diagnósticos). Segundo esses autores, os sinais clínicos do quadro estariam limitados à face, mas, ocasionalmente, poderiam ser acompanhados de outras anomalias.

EDWARDS, ASKEW & WEISSPF (1971) publicaram 3 casos de DFN, um deles associado a polidactilia e luxação congênita do quadril e outro, a microftalmia. FRANÇOIS e cols. (1973) referiram um paciente com DFN, agenesia de corpo caloso e úvula bífida, dando, a este último sinal, o mesmo valor clínico da fenda palatina. WARKANY, BOFINGER & BENTON (1973) apresentaram um caso associado a encefalocele frontal e outro associado a agenesia de corpo caloso.

BAKKEN & AABYHOLM (1976) possibilitaram a reflexão sobre uma etiopatogenia comum entre a DFN e outras anomalias congênitas, relatando um paciente (DFN e anomalia da cartilagem nasal) cujos familiares apresentavam anomalias variadas como: fissura labial / palatina, anomalias dentárias e extrofia vesical.

Uma nova entidade clínica (Displasia Craniofrontonasal), de herança autossômica dominante foi descrita por COHEN (1979). O quadro era caracterizado por craniossinostose, braquicefalia, hipertelorismo ocular, fenda palpebral desviada para baixo, nariz bífido, anomalias articulares e sindactilia. A partir de então, iniciou-se o processo de delineamento de quadros de anomalias congênitas múltiplas acompanhadas de DFN, muitas vezes com padrão de transmissão hereditária bem definidos (Quadro 5).

Em 1980, MORENO-FUEMAYOR estudando uma família com vários casamentos consanguíneos, relatou a ocorrência de DFN em 3 membros; hipertelorismo ocular e base nasal alargada na mãe de um dos afetados, 2 familiares com bifidez nasal e outros 15 com hipertelorismo. Assim, o autor conclui que tais alterações deveriam ter uma origem genética comum, podendo ter um

mecanismo poligênico, visto a aparente correlação, encontrada pelos autores, entre a gravidade da DFN e o grau de consangüinidade.

ROUBICEK, SPRANGER & WENDE (1981) descreveram uma paciente com holoprosencefalia, DFN, fissura vertical da região mentoniana e retardamento mental. Segundo SEDANO e cols. (1970) a DFN e a holoprosencefalia seriam os extremos de um amplo espectro de alterações que envolvem o processo frontonasal.

Em 1981, GOLLOP descreveu 2 irmãos, filhos de casal consangüíneo, que apresentavam, além do comprometimento do processo frontonasal, telecanto primário, blefarofimose, lagoftalmo e hipoplasia facial. Essa nova entidade clínica foi denominada Disostose Frontofacionasal, sendo proposto, como modelo de transmissão o autossômico recessivo.

FRAGOSO e cols. (1982) e ISHIRIYAMA & NIIKAWA (1983) descreveram casos isolados de 2 pacientes com associação de DFN e seqüência de Klippel-Feil (fusão de vértebras cervicais, que leva a pescoço curto, diminuição da mobilidade cervical e implantação baixa de cabelos na nuca). Os primeiros autores propuseram 3 hipóteses para explicar o quadro, a saber: A ocorrência de 2 mutações novas, a existência de de uma única mutação com efeito pleiotrópico e, por último a heterogeneidade genética para DFN e seqüência de Klippel-Feil.

Outra entidade clínica descrita na década de 80 foi a Displasia Oculo auriculofrontonasal, onde os sinais da DFN são acompanhados de microssomia hemifacial (GOLABI, GONÇALVES & EDWARDS, 1983). Ainda nesse ano DAY (1983) descreveu um novo quadro onde a DFN era acompanhada de anomalias oculares graves (anofthalmia, microftalmia entre outras), apêndices pré-auriculares e deficiência mental. Segundo o autor, este quadro, ao qual denominou Displasia Oftalmofrontonasal, poderia ter etiologia autossômica dominante, surgida por mutação nova ou dever-se a herança multifatorial.

FONTAINE e cols. (1983) publicaram 4 casos isolados de DFN, 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 DFN foi descrita por HORI (1983). Esse autor considerou o quadro como uma anomalia de LM ventral.

O seguimento longitudinal de 8 portadores dessa anomalia realizado por PASCUAL-CASTROVIEJO, PASCUAL-PASCUAL & PÉREZ-HIGUERAS (1985) mostrou que o coeficiente de inteligência variava de 82 a 103 (média 95, que corresponde a normalidade). Os autores salientaram que, embora não houvesse comprometimento intelectual, na maioria dos casos, todas as crianças apresentavam distúrbios de comportamento relacionados a auto-imagem (timidez e agressividade). Os pacientes foram ainda avaliados com tomografia computadorizada de crânio e pneumoencefalografia, que evidenciou lipoma ou calcificações de corpo caloso em todos e, em 3 pacientes, hipoplasia desse último. Por outro lado, exames como arteriografia carotídea e, em alguns casos eletroencefalograma, não detectaram alterações significativas.

Ainda em 1985, RICHIERI-COSTA e cols. descreveram uma nova entidade, onde os pacientes apresentavam, além das alterações em LM facial, alterações esqueléticas e retardamento mental. Os autores propuseram o modelo de herança autossômico recessivo e denominaram-na Disostose Acro-Fronto-Fácio-Nasal.

TORIELLO e cols. (1986) propuseram que a DFN, ou como eles chamaram, Sequência Malformativa Frontonasal, seria decorrente de um defeito de campo de desenvolvimento. O campo de desenvolvimento seria uma parte do embrião que coordenaria e controlaria o processo de desenvolvimento de estruturas complexas próprias dessa parte. (OPITZ, 1982). Um dos pacientes descritos por TORIELLO e cols. apresentava, além da DFN, anomalia de Dandy-

Walker (vide malformações do SNC), membros curtos, polidactília de mãos e pés e criptorquidia. Segundo os autores as outras alterações fariam parte de outros campos de desenvolvimento.

Aproveitando o trabalho de TORIELLO e cols. (1986), HENNEKAN e cols. (1986) descreveram, como um provável defeito de campo de desenvolvimento (LM), um recém nascido com DFN, lipoma frontal, hamartoma hipotalâmico e cardiopatia. Os autores consideraram, também, a hipótese de agente exógeno durante a gestação.

Em 1987 BÖMELBURG, LENZ & EUSTERBROCK descreveram um paciente com DFN associada a atresia de coanas e holoprosencefalia (vide malformações do SNC), diagnosticada por tomografia computadorizada e confirmada pela autópsia. Nesse ano, PAI e cols. descreveram um recém-nascido com lesão vegetante na região frontonasal, hipertelorismo, pólipos cutâneos, lipoma entre 3^a/4^a vértebra lombar e lipoma de corpo caloso.

NAIDICH e cols. (1988) realizaram um estudo neurorradiológico de onze pacientes com DFN, usando tomografia computadorizada de crânio e, em um deles, ressonância nuclear magnética. Desses pacientes, 6 apresentaram calcificações na foice cerebral, outros 5, lipomas inter-hemisféricos. Quanto ao aspecto intelectual, 2 desses pacientes apresentavam retardamento mental grave e, um outro, retardo de desenvolvimento.

Uma ampla revisão foi realizada por SEDANO & GORLIN (1988), que concluíram haver vários indicativos da veracidade dos argumentos de TORIELLO e cols. (1986) de que a "Displasia" Frontonasal fosse devida a um defeito de campo de desenvolvimento. A partir de então, os autores propõem a denominação de Malformação Frontonasal para a entidade, de modo a evitar confusões com outros quadros que acometam o processo frontonasal. Segundo os mesmos, diversos casos de recorrência familiar encontrados na literatura, deveriam ter sido caracterizados como quadros de anomalias congênicas múltiplas, com padrão de transmissão específico.

Em 1989 RICHIERI-COSTA MONTAGNOLI & KAMIYA descreveram dois irmãos, filhos de casal consanguíneo com anomalias gênito-urinárias associadas a DFN. Os autores consideraram o quadro como uma nova entidade de transmissão autossômica recessiva (disostose acro-fronto-nasal tipo II). Três anos após, o mesmo autor descreve uma nova família afetada (RICHIERI-COSTA, GUION-ALMEIDA & PAGNAN., 1992).

Cinco casos isolados de crianças com anomalias de LM facial e coloboma de íris foram descritos por TEMPLE e cols. (1990). Quatro dessas crianças apresentavam retardamento mental. Os autores sugeriram que o quadro se tratasse de uma nova entidade de etiologia desconhecida.

Em 1992 VERLOES e cols. descrevem um quadro onde a DFN é acompanhada de polidactilia e anomalias cerebrais. O fato do mesmo quadro já ter sido publicado em vários relatos isolados (SEDANO e cols.,1970; CALLI, 1971; EDWARDS e cols., 1971, WARKANY e cols., 1973; TORIELLO e cols., 1986; NAIDICH e cols., 1988; PRESCOTT e cols., 1989) , permitiu aos autores a descrição de um novo quadro sindrômico de provável etiologia autossômica recessiva, que foi denominada Displasia Frontonasal Acromélica (Cerebrofrontonasomélica).

Ainda nesse ano (1991), MEINECKE & PEPER sugerem uma nova entidade, de etiologia desconhecida, ao descrevem uma criança com DFN associada a focomelia, aplasia de rádio e anomalias múltiplas em órgãos internos.

GUION-ALMEIDA (1991), avaliando pacientes com DFN (18 de casuística própria e 100 da literatura), encontrou no SNC de seus pacientes: 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 encefalocelos em 11,1%.

Entre os anos de 1991 e 1992, grupos de autores (MEDINA-ESCOBEDO, REYES-MUGICA, ARTEAGA-MARTINEZ, 1991; CARMÍ &

BOUGMAN, 1992; REIS-MUGICA, 1992) descreveram a associação da DFN com a pentalogia de Cantrell (defeito na LM da parede abdominal, da parte distal do esterno, da porção anterior do diafragma, pericárdio diafragmático e anomalias cardíacas).

KAPUSTA, BRUNNER & HAMEL (1992) descreveram 7 casos clínicos onde a DFN é associada a craniossinostose (SAAVEDRA e cols, 1996), semelhantes ao quadro descrito por COHEN JR. (1979) (Displasia Craniofrontonasal).

MEGUID (1993) descreveu uma criança com DFN, lipoma de corpo caloso e tetralogia de Fallot. A avaliação cognitiva mostrou QI=80.

Uma nova entidade clínica, de provável etiologia autossômica recessiva, foi descrita por MARTÍNEZ-FRIAS e cols. (1994), ao descreverem um recém-nascido com nariz bifido, hipertelorismo ocular, esclerocórnea, sindactilia e genitália ambígua.

Em 1994, ROARTY e cols. observaram que dos pacientes avaliados 30% apresentavam agenesia de corpo caloso, 48% anomalias oculares (estrabismo, diminuição da acuidade visual), 30% com perda auditiva variável e 30% com fissura labial ou palatina.

Um trabalho avaliando as alterações cognitivas e de linguagem em 1996 pacientes com DFN foi realizado por GIACHETTI. A autora observou que, tanto os déficits cognitivos, quanto os fonoaudiológicos, ocorreram principalmente no grupo de indivíduos com alterações estruturais em corpo caloso (agenesia/disgenesia).

ROBIN e cols. (1996) descreveram uma paciente com DFN, extrofia cloacal, genitália ambígua, ânus imperfurado, pés equinovarus, espinha bífida lombo-coccígea, síndrome do intestino curto e, durante a vaginoplastia foi observado duplicação de vagina, cérvix e útero. Os autores interpretaram o quadro como um defeito de campo de LM.

Em 1995, LOPES realizou uma ampla revisão sobre os aspectos etiológicos, patogênicos e clínicos da DFN e complementou o seu trabalho, apresentando, em 1997, uma casuística de 31 pacientes com DFN, portadores de quadros sindrômicos não definidos na literatura. A autora conclui que a associação de DFN 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).

Nesse trabalho foram observadas, ainda, várias anomalias em SNC, além de alterações oftalmológicas e otorrinolaringológicas em dois grupos (DFN isolada e DFN associada a quadros de anomalias congênitas múltiplas). No 1º grupo os principais achados tomográficos em crânio foram: ausência de osso frontal, encefalocele frontal, agenesia, disgenesia e lipoma de corpo caloso; porencefalia e dilatação ventricular. No 2º grupo, assimetria encefálica, encefalocele, lipoma de corpo caloso, lipoma em LM, holoprosencefalia, malformação de Chiari tipo II, agenesia e disgenesia de corpo caloso.

Ainda nesse ano, LOPES, CAMPOS & MACIEL-GUERRA (1997) descreveram o caso de um indivíduo do sexo masculino com DFN, craniossinostose, anomalias oculares e retardamento mental grave. Tal quadro seria uma provável nova entidade de etiologia desconhecida, denominada Crânio-Óculo- Fronto- Nasal.

KJAER e cols. (1997) descreveram um paciente com hipertelorismo, ausência de cavidades nasais e de nariz externo e malformação hipofisária. Para os autores trata-se de uma nova anomalia craniofacial secundária a um erro de migração das células da crista neural.

STRATTON & PAYNE (1997) descreveram um paciente com DFN, tetralogia de Fallot e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. A análise cromossômica com FISH demonstrou uma deleção submicroscópica em 22q11. Segundo os autores, o fato de deleções similares, nessa região, estarem ligadas a

Síndrome Velo-Cardio-Facial, sugere que um gene, nessa área, afete as células da crista neural, alterando sua migração.

Em 1998 GUERRINI & DOBYNS descreveram dois pacientes com DFN associada a heterotopia nodular periventricular bilateral, displasia cortical localizada e retardamento mental moderado. A etiologia desse novo quadro ainda é desconhecida, mas baseados nos estudos de ligação de outras síndromes com heterotopia nodular periventricular, os autores suspeitam de herança ligada ao X.

LEES e cols. (1998) apresentaram um trabalho, em uma casuística de 6 pacientes, sobre a associação de DFN, encefalocele esfenotmoidal, anomalias de disco óptico, agenesia parcial ou completa de corpo caloso e distúrbios hipofisários. Segundo os autores, alguns dos casos com encefalocele descritos por ROARTY e col. (1994) e GUION-ALMEIDA e col. (1996) fariam parte desse novo quadro.

Em 1999, SLANEY e cols. Descreveram 5 casos de DFN associada a polissindactilia pré-axial simétrica e hipoplasia tibial (Disostose Acromélico-Frontonasal). Esses autores sugerem que o quadro possa representar uma distinta desordem autossômica recessiva. Como base molecular para tal condição, propõem uma perturbação nas vias sinalizadoras do gene Sonic Hedgehog (SHH).

MASUNO e cols.(2000) descreveram um caso de DFN associada a macrobléfaro, colobomas palpebrais, orelhas dismórficas, macrostomia, retardo mental e anomalias estruturais no SNC.

Alguns quadros de DFN associados a ACM já têm seu padrão de herança bem definido, outros ainda estão sendo pesquisados. No quadro 5 podemos encontrar os principais quadros de herança monogênica os com transmissão ainda desconhecida.

Quadro 5: Displasia Frontonasal como parte de quadros sindrômicos

Quadro Clínico	Modo de Herança
DFN e sinostose coronal Displasia Craniofrontonasal Cranio-oculo-frontonasal	AD(MIM 304110) ?
DFN e anomalias oculares/auriculares Disostose Frontofacionasal Espectro Oculauriculofrontonasal Defeitos de Linha Média -Coloboma Ocular Síndrome de Bixler	AR(MIM 229400) ? ? AR?
DFN e anomalias de membros Céfalopolissindactilia de Greig Síndrome de Robinow Síndrome Acrocalosal Displasia Frontonasal Acromélica	AD(MIM175700)* AD (MIM 180700) AR (MIM 268131) AR (MIM 200900)** AR?
DFN e anomalias genitais GBBB syndrome Síndrome do Hipertelorismo de Teebi	AD (MIM 145410) LX (MIM 313600)*** AD (MIM 145420)
DFN e anomalias esqueléticas Disostose Acrofrontofacionasal tipo I Disostose Acrofrontofacionasal tipo II	AR (MIM 201180) AR (MIM?)
DFN e defeitos cardíacos MFN, tetralogia de Fallot e baixa estatura	?
DFN e holoprosencefalia	?
Relatos isolados de DFN e ACM DFN, micromelia, polissindactilia e fraturas DFN, hamartoma hipotalâmico, defeitos de linha média DFN, lipomas de SNC e pólipos cutâneos DFN, RCIU, focomelia de membros superiores, ausência de polegares DFN, esclerocómea, sindactilia e genitália ambígua	? ? ? ? AR?

ACM= anomalias congênitas múltiplas; SNC= sistema nervoso central; RCIU= retardo de crescimento intra-uterino; AD= autossômico dominante; AR= autossômico recessivo; LX= ligado ao X; ? = desconhecida, *= locus 7p13; **= locus em 12p13.3-p11.2; ***= locus Xp22 e 22q11.2 Adaptado de LOPES, 1995.

4.2. Patogênese

No final do século XIX surgiram as primeiras teorias que procuravam explicar a origem das fissuras faciais medianas. A teoria clássica, apoiada nas análises de DURSY (1869) e HIS (1892), postulava que as fendas faciais decorriam de uma falha na aproximação e, conseqüentemente, fusão dos processos faciais na linha média.

No início do século XX, POHLMAN (1910) e VEAU (1938) começaram a questionar a teoria clássica, introduzindo o modelo de migração e penetração do mesênquima. Segundo esse modelo ocorreria um “desabamento” ectodérmico caso não ocorresse a penetração mesenquimatoso, resultando na formação de fissuras faciais.

HOEPKE & MAURER (1939) procuraram explicar a gravidade das fissuras como secundárias ao grau de falha da união na linha de fusão e à extensão da insuficiência mesodérmica.

A teoria da penetração mesenquimal tomou um grande impulso a partir dos trabalhos experimentais de STARK (1954, 1965), que observou histologicamente embriões de galinha e humanos com fissuras lábio-palatinas, demonstrando que a formação de fissuras faciais poderia ser decorrente de alteração na migração mesenquimal.

O trabalho experimental pioneiro envolvendo a patogenia da Displasia Frontonasal foi realizado por DEMYER (1965), que obteve a síndrome da fissuras medianas do maxilar superior e inferior administrando vincristina durante a gestação de ratas. A partir de suas observações experimentais, DEMYER (1967) sugere que o afastamento das hemifaces na DFN seria provocado por interferências nos mecanismos de aposição de estruturas ósseas na linha média

da face. Essa aposição dependeria de vetores de crescimento existentes nos processos nasais, maxilares e nos eixos ópticos.

Os estudos de STARK (1965) e DEMYER (1965/1967) associados à observação clínica de 12 pacientes com Displasia Frontonasal permitiram a FRANCESCONI & FORTUNATO (1969) sugerir que deficiências vasculares no período da embriogênese acarretariam hipóxia (temporária ou persistente), levando ao acúmulo de metabólitos, que alterariam o desenvolvimento embrionário.

Seguindo a linha experimental de DEMYER (1965), GIROUD, MARTINET & DELUCHAT (1969) obtiveram graus variados de fissuras faciais (desde fissuras pouco profundas até fissuras profundas e com envolvimento do SNC) através da carência de ácido pantotênico, ou da exposição embrionária no 9º e 13º dia a irradiação e a hipervitaminose "A". Assim, sugeriram que deveria haver, tanto uma falha de penetração mesenquimal, quanto uma falha na aposição dos processos nasais com os processos maxilares e, a ausência ou hipoplasia dos processos palatinos dependeria do grau de hipoplasia dos outros processos faciais envolvidos.

SEDANO e cols. (1970) estudaram cinquenta embriões humanos, a partir da idade de vinte e dois dias, por observação direta e histológica, contribuindo, deveras, para o entendimento embriológico facial (vide embriologia da face). A partir desses estudos os autores concluíram que caso haja uma falha na formação da cápsula nasal, o dorso e a ponta do nariz não estarão presentes e o cérebro anterior teria de preencher os espaços entre as 2 proeminências nasais. Em consequência, os pacientes teriam hipertelorismo ocular, bifidez nasal, proeminência frontal (podendo acompanhar-se de crânio bifido). Devido as características clínicas esses autores acharam mais apropriado denominar o quadro como Displasia Frontonasal, introduzindo tal termo na literatura.

Outra sugestão para a patogênese da DFN seria uma gemelaridade incompleta, que seria resultante de uma duplicação anterior da notocorda e, que

teria, como forma mais leve, a duplicação hipofisária. COHEN JR. e cols. (1971) acreditam que não há evidências para comprovar tal hipótese.

SMITH & COHEN JR. (1973) tentaram explicar a implantação em "V" dos cabelos na fronte (anomalia secundária na DFN). Segundo esses autores a partir da formação das pálpebras e supercílios, haveria uma supressão do desenvolvimento ectodérmico de pêlos ao redor dos olhos. Nos pacientes com hipertelorismo essas regiões acabariam por se fundir na porção inferior da testa formando o "V" frontal. Outros autores, no entanto, contestam tal proposição visto, a alteração acima citada, ser também encontrada em pacientes sem hipertelorismo (MOORE, DAVID & COOTER, 1988).

MAZZOLA (1976) revisou 235 pacientes com alteração frontonasal, sugerindo que tais quadros fossem devidos ao comprometimento da fusão dos processos nasais e fronto-nasais, secundários, em sua maioria, a alterações vasculares no período embrionário.

VAN DER MEULEN e cols. (1983) referem a existência de 2 grandes grupos na DFN. O primeiro grupo (DFN associada a anomalias cerebrais) seria provocado por alterações precoces na embriogênese. O segundo grupo (DFN sem comprometimento cerebral) poderia ser provocado por *defeitos de transformação* ou *defeitos de diferenciação*. Os primeiros seriam resultado de displasias focais dos centros de crescimento dos processos faciais e(ou) falta de degeneração celular na região de intersecção dos mesmos. Os outros seriam secundários a defeitos de crescimento dos centros ósseos e cartilagosos após a fusão dos processos faciais.

Vários autores procuraram explicar a patogênese da DFN a partir de estudos experimentais (em animais) utilizando drogas com efeito teratogênico, tais como o cádmio (TASSINARI & LONG, 1982), a diazo-oxonorleucina (BURK & SADLER, 1983) e a isotretinoína (cis-ácido retinóico) (GOULDING & PRATT, 1986). Todos esses autores observaram histologicamente uma diminuição das células no mesênquima do processo frontonasal e(ou) uma inibição da

proliferação celular no mesmo. Segundo GOULDING & PRATT (1986) tais alterações seriam decorrentes de uma inibição da migração de células da crista neural.

DARAB e cols. (1987) utilizando metotrexato (inibidor da síntese de ácido fólico) em camundongos com 9 dias de gestação observou um desequilíbrio vascular na proeminência frontonasal, não afetando os derivados dos arcos branquiais. A partir daí os autores concluíram que nesse período existiria uma susceptibilidade específica da proeminência frontonasal ao teratígeno, que estaria ligada a alterações na vascularização local e não na migração celular da crista neural. Os autores sugerem, ainda, que a deficiência mesenquimal observada nos estudos anteriores seria determinada pela redução da síntese de DNA secundária às alterações no fluxo sanguíneo daquela área.

Em uma revisão sobre encefalocelos na DFN, YOCOTA e cols.(1986) mencionam outras 2 teorias que poderiam explicar sua patogenia. Na primeira teoria, da “não separação” (GEOFFROY-SAINT HILAIRE, 1827) uma falha no fechamento do neuroporo anterior interferiria na formação da parte média da face (esses autores consideram, aqui, o modelo de “zipper” para fechamento do tubo neural). Na segunda teoria a DFN seria explicada pela persistência do canal craniofaringeano após a 6ª semana, o que modificaria a dinâmica de desenvolvimento da LM facial.

SEDANO & GORLIN (1988), revisaram vários quadros de DFN sob a perspectiva, de defeito de campo de desenvolvimento. Concluíram que o espectro do quadro seria resultante de alteração no desenvolvimento embrionário do processo frontonasal (entre a 3ª e 10ª semanas de gestação). Essa variabilidade no tempo embriológico seria a responsável pelos diferentes graus de comprometimento.

Segundo AASE (1990) uma hiperplasia do tecido mesenquimal, bem como o aumento da migração das células da crista neural em direção a

proeminência frontonasal, poderiam alterar a morfologia nasal, gerando quadros de DFN.

Uma estudo amplo foi realizado por GUION-ALMEIDA (1991), onde foram avaliados 18 pacientes com DFN, de casuística própria, e cem pacientes descritos na literatura. A autora concluiu que o quadro clínico da MFN poderia ocorrer isoladamente (representando um defeito de campo de desenvolvimento), ou poderia acompanhar quadros sindrômicos. As alterações no processo frontonasal ocorreriam basicamente na blastogênese e, quanto mais precoce o envolvimento, maiores os danos. As alterações no SNC que costumam acompanhar o quadro, também decorreriam de erros nesse mesmo período embrionário.

VAN ALLEN (1993) sugere, no modelo de múltiplos "sítios de fechamento", que a displasia frontonasal, assim como a displasia fronto-facio-nasal seriam decorrentes de fatores que alterariam o sítio de fechamento facial (neuroporo 3) e a junção deste com o neuroporo 2. Esses fatores poderiam ser genéticos ou ambientais (fatores nutricionais, vasculares, teratógenos).

A patogenia da DFN, portanto, está relacionada à interferência de diversos fatores na formação das estruturas faciais primitivas. Aparentemente, independente da etiologia, existiria alteração na formação do plano sagital mediano embrionário, histologicamente representado pela deficiência mesenquimal nessa área.

4.3. Classificação e Critérios Diagnósticos

A primeira classificação para a DFN surgiu em 1967, a partir de estudos clínico-radiológicos e revisão de literatura realizados por DEMYER. Esse autor analisou 25 pacientes, sendo 8 de sua casuística pessoal, e os separou em 4 tipos faciais:

Face I: Pacientes que apresentavam hipertelorismo ocular, implantação em "V" dos cabelos na frente, crânio bífido oculto, telecanto primário, fissura nasal mediana, fissura do lábio superior à maxila e fissura mediana de palato. Esses pacientes foram subdivididos em 2 grupos:

- I A: Grande separação entre as hemifaces.
- I B: Separação menos acentuada das hemifaces.

Face II: Pacientes que apresentavam hipertelorismo ocular, crânio bífido oculto, fissura nasal mediana. Esses pacientes foram subdivididos em 3 grupos:

- II A: Nariz completamente bífido.
- II B: Fenda nasal dividindo incompletamente o septo nasal.
- II C: hipertelorismo leve, crânio anterior bífido (revelado clinicamente por depressão frontal em "ferradura" com mechas de cabelo em sua extensão), ponta nasal pequena e chanfradura uni ou bilateral da(s) asa(s) nasal(is).

Face III: Hipertelorismo, fissura labial e nasal medianas (envolvendo ou não a pré-maxila), fenda palatina (incomum).

Face IV: Hipertelorismo leve e fissura nasal mediana.

Em 1970, SEDANO e cols., a partir do estudo histológico de embriões humanos e de revisão da literatura, propuseram uma segunda classificação com base no desenvolvimento embriológico da face:

Face A: Hipertelorismo ocular, base nasal larga, sulco nasal mediano com ausência de ponta nasal (figura 20-A).

Face B: Hipertelorismo ocular, base nasal larga, sulco nasal mediano profundo ou fissura verdadeira [afetando nariz e(ou) lábio superior], podendo ainda existir fenda palatina (figura 20-B).

Face C: Hipertelorismo ocular, base nasal larga, fissura uni / bilateral da asa do nariz (figura 20-C).

Face D: Combinação das faces B e C (figura 20-D).

Nesta classificação o crânio bífido frontal poderia estar presente nos 4 grupos faciais. No quadro 6 encontramos uma comparação entre as classificações de SEDANO e cols. (1970) e de DEMYER (1967).

Quadro 6: Correspondência clínica entre as classificações de DEMYER e SEDANO.

Tipos Faciais (DEMYER, 1967)	Tipos Faciais (SEDANO e col,1970)
Face I A	Face B
Face I B	Face D
Face I A	Face D*
Face II B	Face B
Face II C	Face C
Face III	Face B*
Face V	Face A

Adaptado de SEDANO e cols. (1970)

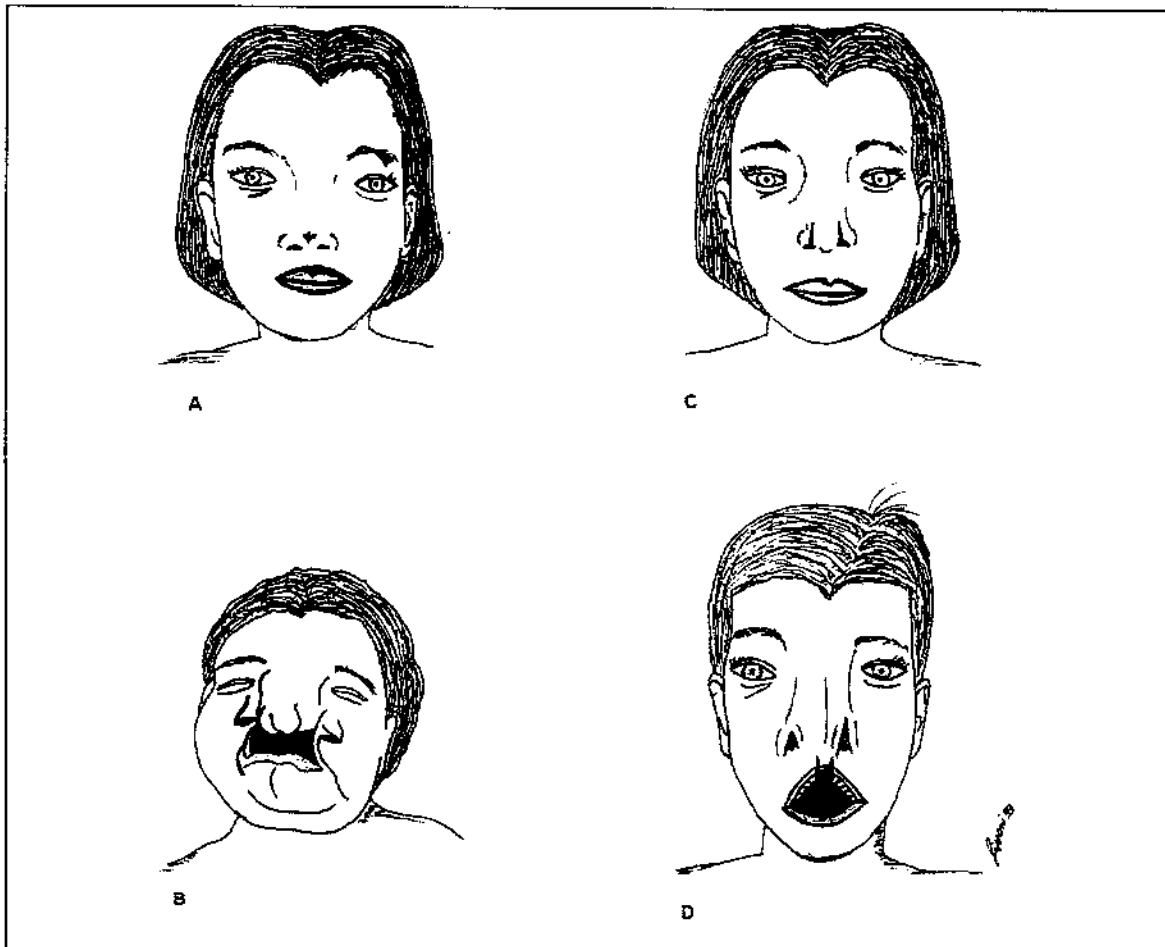


Figura 20 : Malformação Fronto-nasal. Representação esquemática dos tipos faciais segundo SEDANO e cols. (1970).

TESSIER (1976) elaborou uma classificação anatômico–descritiva das fissuras craniofaciais e látero-faciais, a partir de sua experiência cirúrgica e clínico-radiológica, de modo a facilitar a intervenção cirúrgica nas mesmas. Esta classificação utiliza a órbita como estrutura de referência e, a partir desta, são traçados eixos (1-14), definidos segundo sua relação com a LM (figura 21). Aqui, a classificação anterior (SEDANO e cols.), seria abrangida por diferentes tipos de fissura.

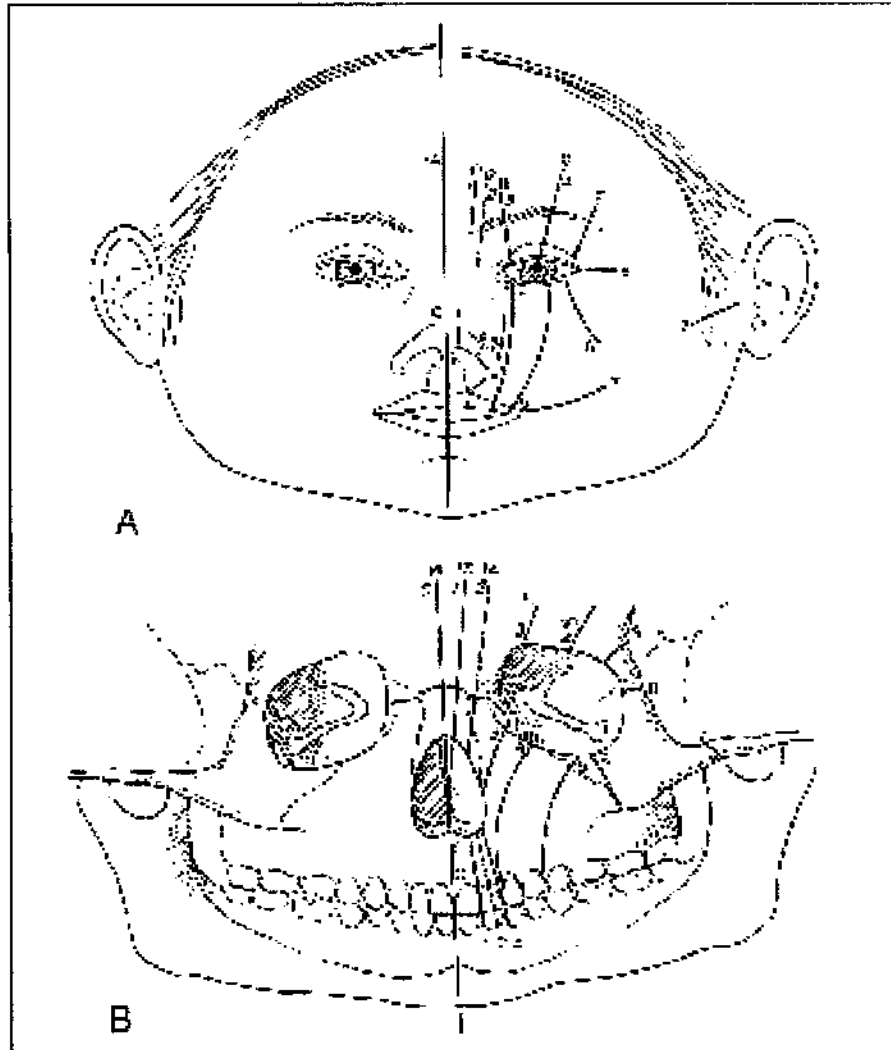


Figura 21: Classificação anatômico–descritiva de TESSIER (1976).

Uma classificação morfogenética das malformações craniofaciais foi elaborada por VAN DER MEULEN e cols. (1983) Essa classificação, até o momento encontrou pouco uso na prática clínica diária, apesar de ser extremamente adequada (figura 22).

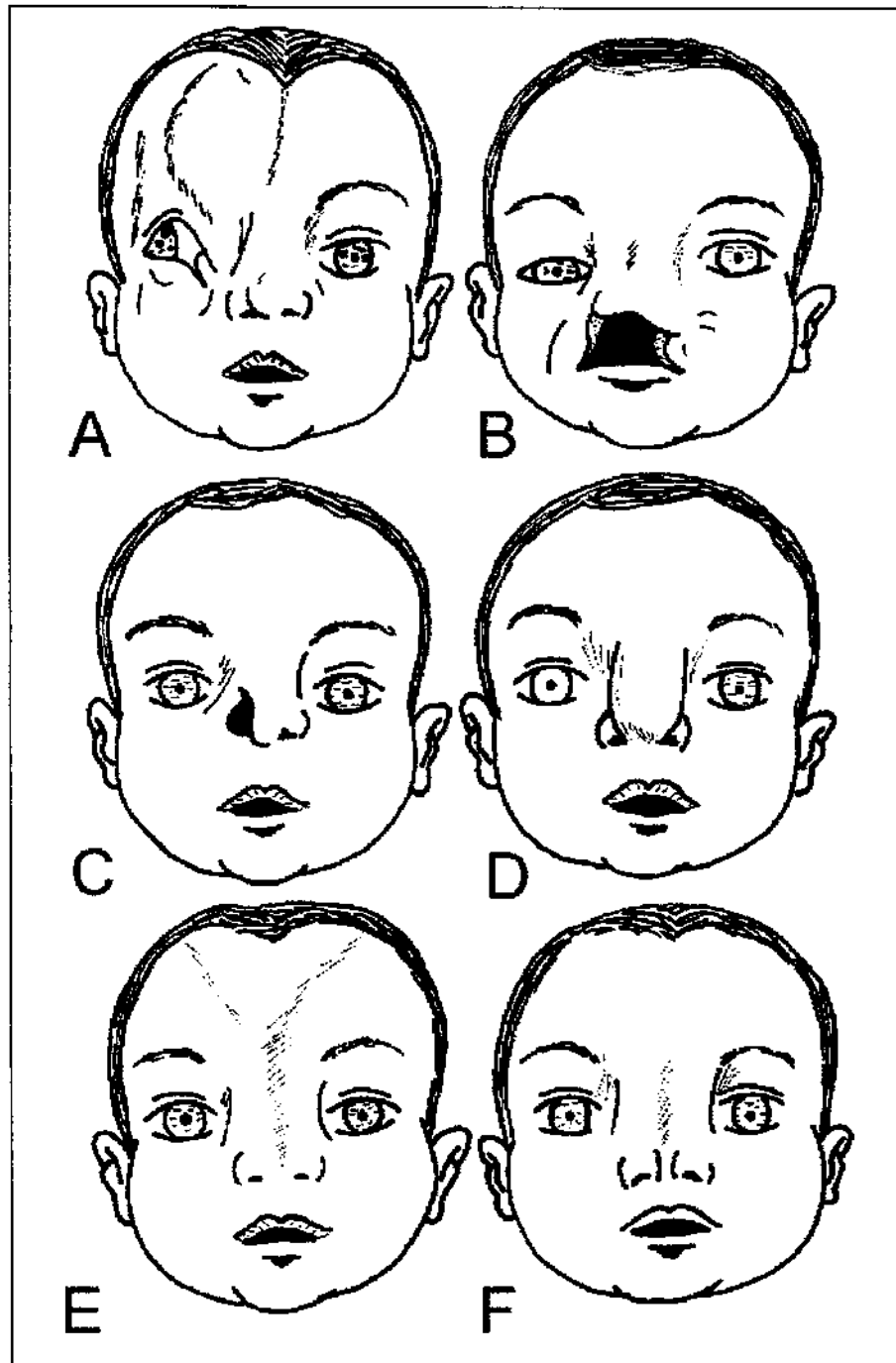


Figura22: Classificação morfogenética de VAN DER MEULEN e cols. (1983). A. Displasia Frontoesfenoidal (Sedano D); B. Displasia nasomaxilar (Sedano D); C. Displasia nasal (Sedano C); D. Displasia frontonasomoid (Sedano B); E. Displasia frontonasal (Sedano A); F. Displasia internasal (Sedano B).

VAN DER MEULEN e cols. (1983) consideram mais provável que as fendas faciais decorram de um retardo em determinados centros de ossificação, podendo ocorrer em qualquer lugar na face, contrapondo a idéia de TESSIER (1976), que sugere existir pontos específicos para o surgimento das fissuras. VAN DER MEULEN e cols. (1983) separaram a displasia frontonasal em vários subgrupos, dependendo do principal centro de ossificação afetado: Displasia Frontoesfenofrontal (Tessier 9, Sedano D), Displasia Frontonasal (Sedano A), Displasia Frontoetmoidal (Sedano B), Displasia internasal (Sedano B), Displasia nasal tipo 3 (Tessier 1, Sedano C), Displasia nasal tipo 4 (Sedano B), Displasia nasomaxilar (Tessier 3, Sedano D) (figura 22).

Ainda hoje, não temos uma classificação que englobe as necessidades clínico-cirúrgicas por completo. Assim sendo, é comum observar-se o uso da classificação de SEDANO e cols. (1970) pelos clínicos e, da classificação de TESSIER (1976) pelos cirurgiões. Sabemos, porém, que isso está longe do ideal.

Existem 3 critérios diagnósticos para a DFN na literatura pertinente. O primeiro, descrito por SEDANO & GORLIN (1988) considera que a DFN compreenda indivíduos com 2 ou mais dos critérios abaixo:

- Hipertelorismo ocular.
- Alargamento da base nasal.
- Fissura nasal mediana [acompanhada ou não de fissura de lábio superior e(ou) palato].
- Fissura uni ou bilateral da asa nasal.
- Ausência de ponta nasal.
- Crânio anterior bífido.
- Implantação em "V" dos cabelos na fronte.

O segundo critério, proposto por WILROY JR. (1990), considera o hipertelorismo ocular, base nasal alargada e fissura nasal mediana como sinais principais para o diagnóstico de DFN.

LOPES (1995) sugere, como critérios diagnósticos mínimos, o hipertelorismo ocular (com conseqüente alargamento de base nasal) e a presença de sulco ou fissura nasal mediana e(ou) lateral. Os quadros poderiam ainda ser acompanhados de fissura labial ou palatina e crânio bífido. Como a autora propõe, o uso sistemático e uniforme desses critérios talvez crie a necessidade de uma classificação mais abrangente.

4.4. Heterogeneidade Clínica

Algo evidente na DFN é a sua heterogeneidade tanto clínica, quanto etiológica. Assim, encontra-se tal alteração isoladamente ou associada a quadros de anomalias congênitas Múltiplas (ACM), a maioria deles, esporádicos (QURESHI & KHAN, 1996).

As primeiras grandes revisões sobre o assunto (DEMYER,1967; SEDANO,1970) não faziam distinção entre as formas isoladas e associadas a ACM. Após a caracterização da Disostose Craniofrontonasal (COHEN JR., 1979) foi iniciado um processo de delimitação de entidades clínicas, nas quais a DFN estava presente.

GUION-ALMEIDA (1991) realizou uma ampla revisão clínica onde foram revistos 100 casos da literatura e 18 casos pessoais. LOPES (1997) apresentou um estudo genético-clínico de 31 pacientes portadores dessa anomalia, sendo 19 isolados e 12 associados a quadros de ACM, destes últimos, 7 com quadros ainda não definidos na literatura. Esses estudos vieram confirmar a heterogeneidade desse quadro.

Como já foi visto, diversas condições clínicas, nas quais a DFN está associada, já puderam ser caracterizadas. Outras, ainda, poderão vir a ser estabelecidas. Excetuando-se os sinais considerados *minor* (secundários) por STEVENSON, HALL & GOODMAN (1993), os sinais clínicos que foram encontrados até o momento em portadores de DFN podem ser encontrados no quadro 7.

Quadro 7: Anomalias associadas à Displasia Frontonasal.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL	REGIÃO ORAL
Agenesia/hipoplasia de corpo caloso	Fissura lateral / mediana de lábio
Anomalia de Dandy-Walker	Fissura de palato
Atrofia cortical	Incisivo ausente/supra-numerário
Ausência de bulbo olfatório	Alteração de implantação dentária
Calcificações cerebrais	Retrognatia/sulco em região geniana
Cistos	NARIZ
Convulsões	Apêndices/ Fístulas cutâneas
Dilatação ventricular	Imperfuração/ estenose de coanas
Encefalocele	Lesão vegetante
Espinha bífida	MEMBROS
Hamartoma	Alargamento epifisário
Hidrocefalia	Camptodactilia
Hipoplasia de vermis cerebelar	Duplicação/alargamento de polegares e/ou hálucos
Holoprosencefalia	Encurtamento de membros inferiores
Lipoma de corpo caloso	Hipoplasia de primeiro raio do membro superior/ focomelia
Lipoma frontal	Luxação de quadril / pé torto/ genu valgum
Lipoma (outras localizações)	Polidactilia
Meningo/encefalocele	Sindactilia
Giros cerebrais anômalos	Sinostose rádio-ulnar/ disostose de úmero
Mielomeningocele	Tíbias anômalas/ varas
Retardamento mental	PELE E ANEXOS
OLHO E REGIÃO OCULAR	hemangiomas
Anoftalmia	Linhas de Sydney
Blefarofimose	Linhas Verticais ungueais
Catarata/ manchas de Brushfield	Nevus
Coloboma de nervo óptico, retina íris e pálpebra	GENITAIS
Dermóide epibulbar	Criptorquidia
Epicanto/epifora/telescanto	Duplicação de vagina e útero
Hipoplasia de nervo óptico/globo ocular	Hérnia inguinal/hipospadia/ genitália ambígua
Microftalmia	Hipoplasia genital
CABEÇA E PESCOÇO	OUTROS
Braquicefalia	Alteração postural-escoliose/lordose
Fronte alta e larga	Anomalias esplênicas / hepáticas / pulmonares
Hipoplasia malar	Anomalias vertebrais
Hipo/hiperplasia de seios faciais	Assimetria torácica / clavículas proeminentes
Hipertrofia de seios etmoidais	Baixa estatura
Macrocefalia	Cardiopatias/anomalias renais
Microcefalia	Disfunção hipotálamo-hipofisária
Sinostose coronal	Hipoplasia de músculos peitorais
OUVIDO INTERNO E EXTERNO	Hipoplasia tireóide/timo
Apêndices pré-auriculares	Atraso de crescimento intra-uterino
Fístulas pré-auriculares	
Hipoacusia de condução	
Hipoacusia neurosensorial	
Orelhas dismórficas	

Adaptado de Lopes (1995)

*CASUÍSTICA
E
METODOLOGIA*

5. Casuística e Metodologia

5.1. Situação

O presente trabalho corresponde a uma avaliação interdisciplinar de pacientes com Displasia Frontonasal. Nele estão envolvidos diversos profissionais da área de saúde. Os dados foram coletados no Hospital de Clínicas da UNICAMP e no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (Bauru) - "Centrinho". Foram fornecidos, para os pacientes e(ou) responsável(eis), os devidos esclarecimentos a respeito da natureza dessa pesquisa. Havendo anuência para a participação, foi assinado um Termo de Consentimento Pós Informação. (Anexo 4).

5.2. Sujeitos

A presente casuística foi obtida entre junho de 1998 e dezembro de 1999. Foram sujeitos 24 pacientes de ambos os sexos, com idade variando entre 1 ano e 2 meses e 30 anos por ocasião da 1ª avaliação clínica, divididos em dois grupos:

Grupo I: Malformação Frontonasal isolada, na qual os indivíduos podiam apresentar além da DFN, sinais minor, de acordo com a classificação de HOLMES (1976).

Grupo II: Malformação Frontonasal associada a quadros de Anomalias Congênitas Múltiplas.

Os casos foram selecionados entre os pacientes em acompanhamento no Serviço de Genética Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP ou no "Centrinho"- Bauru.

Foi utilizado como critério de inclusão os pacientes com anomalias envolvendo o processo frontonasal, de acordo com a classificação morfogenética de VAN DER MEULEN e cols. (1983).

Foram excluídos desta análise os pacientes com quadros sindrômicos definidos na literatura. Tal exclusão foi feita, de modo a minimizar a possibilidade de um efeito gênico pleotrópico.

5.3. Materiais

Foram utilizados, para este estudo os materiais de investigação explicitados abaixo:

a) **Avaliação Clínica:** Dividida em 3 etapas.

Avaliação Genético-Dismorfológica: Foi observada a história clínica, os dados gestacionais, antecedentes obstétricos, intercorrências neonatais, antecedentes pessoais e familiares, bem como o exame clínico, segundo a rotina utilizada no Departamento de Genética FCM/UNICAMP (Anexo 4).

Para mensuração dos dados antropométricos foram utilizadas as curvas:

- TANNER e WHITEHOUSE (1976): Peso, comprimento e estatura.
- NELLHAUS (1968); DIAMENT & RODRIGUES (1976): Perímetro cefálico.

- FEINGOLD & BOSSERT (1974): Distâncias intercantais externas e internas.
- CALLEGARI e col (1987): Distância ânus-intróito vaginal.

Avaliação Neurológica: realizada através de dois exames específicos.

Exame Neurológico Tradicional (ENT) - composto de provas que avaliam o formato do crânio, perímetro cefálico, estado de consciência, fala, movimentação, tono muscular, equilíbrio, coordenação, sensibilidade, esfíncteres, nervos cranianos e sinais meningorradiculares, de acordo com padronização utilizada pela Disciplina de Neurologia Infantil da FCM/UNICAMP (Anexo 4). Este exame é um instrumento que avalia a integridade das funções do SNC. Considerou-se como padrão normal, a realização de todas as provas do ENT e como alteração a anormalidade em qualquer das provas. (LEFÈVRE,1972; DIAMENT & CYPEL, 1996).

Exame Neurológico Evolutivo, Versão Abreviada (ENEVA) – Realizado nas crianças em idade pré escolar (3 a 7 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. Considerou-se como alterados pacientes com atraso em duas ou mais áreas pesquisadas e, como padrão a ausência de atrasos (BACHIEGA, 1979).

De modo a calcular a média das alterações em cada grupo, foi realizada uma tabulação: 4 para quem executasse todas as provas, 3 para quem não executasse 1 prova, 2 para quem não executasse 2 provas, 1 para quem não executasse 3 provas e 0 para quem não executasse nenhuma das provas.

Avaliação clínica complementar: Quando possível foi realizado o exame oftalmológico e otorrinolaringológico. O primeiro constou de avaliação de

fundo de olho, acuidade visual, campimetria e biomicroscopia ocular. O segundo, de avaliação de conduto auditivo externo, audiometria, rinoscopia e oroscopia.

b) Avaliação Psicológica: dividida em 2 etapas.

Avaliação Neuropsicológica: Bateria Luria-Nebraska para crianças (GOLDEN, 1989), com adaptações propostas por ROTTA (1989, 1996). Essa bateria avalia 10 áreas neuropsicológicas que, através de um sistema funcional de interação cortical, produzem e orientam o comportamento (CIASCA, 1994). Tal bateria pode ser utilizada dos 8 aos 12 anos, através de provas específicas que avaliam: Habilidades motora tátil e visual, fala receptiva, linguagem expressiva, escrita, leitura, aritmética, memória. Cada prova consta de 3 a 4 ítems (Anexo 4).

Avaliação Psicológica: realizada a partir de testes padronizados abordando a área da cognição (Anexo 4).

A avaliação do nível cognitivo foi realizada através da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC) (0 a 15 anos) e Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS) (maiores de 15 anos). Os mesmos objetivam quantificar o nível cognitivo geral (associações, tipo de raciocínio, deduções), sendo compostos por duas escalas, a primeira, verbal, com 5 subtestes (informação, compreensão, semelhanças, aritmética e números), a segunda, executiva, também com 5 subtestes (completar figuras, arranjo de figuras, armar objetos, cubos e código). O resultado dessas escalas é dado em termos de pontos, que são transformados no quociente de inteligência (QI). A avaliação é feita a partir da média do grupo etário ao qual pertence o paciente (WECHSLER, 1974, 1988).

c) Exames Complementares:

Os exames de cariótipo foram realizados em linfócitos de sangue periférico com bandamento G, de acordo com a rotina do Laboratório de Citogenética do Departamento de Genética Médica (Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP) e do Laboratório de Citogenética do "Centrinho".

Audiometria foi realizada nos pacientes submetidos à avaliação otorrinolaringológica, de acordo com o protocolo de avaliação do Departamento de Otorrinolaringologia (FCM/UNICAMP).

O Estudo de Potenciais Auditivos (BERA) foi realizado em alguns pacientes, de acordo com as normas do Laboratório de Potencial Evocado do Departamento de Neurologia (FCM/UNICAMP), quando solicitado pelo serviço de otorrinolaringologia.

A avaliação neurorradiológica foi feita através de 3 exames: Radiografia simples de crânio, Tomografia computadorizada de Crânio (TCC) e Ressonância Nuclear Magnética (RNM).

A radiografia simples de crânio foi utilizada para complementar o diagnóstico clínico (avaliação do hipertelorbitismo), bem como para avaliar a presença de falhas ósseas, crânio bífido, fissuras palatais e calcificações, também descritas como associadas a DFN.

Os pacientes com DFN já submetidos a cirurgia plástica corretiva (com clips metálicos na face), por não poderem ser submetidos ao exame de RNM foram avaliados, apenas por meio de Tomografia Computadorizada de Crânio.

O estudo tomográfico dos pacientes foi realizado nos aparelhos do Serviço de Radiologia da UNICAMP. Neste exame são realizados cortes paralelos ao plano de linha orbitomeatal inferior utilizando-se, na fossa posterior, espessura de corte de 3 mm e espaçamento de 5 mm e, na fossa supratentorial, espessura de corte e espaçamento de 10 mm até o vértice na orientação do eixo transversal, com e sem contraste iodado intravenoso.

No caso dos pacientes que residiam longe do serviço, foi solicitada a realização destes exames, na cidade de origem, mediante especificação dos cortes necessários.

Para realização dos exames de RNM foi utilizado um aparelho da marca Prestige (Elscont) com campo magnético de 2,0 Tesla, com magneto supercondutor. As sequências realizadas foram:

- FSE DOUBLE ECO T2 axial; TE (tempo de eco)=16/128. TR (tempo de repetição) de 4600, 16 cortes com 6mm de espessura e espaço de 2%
- FSE DOUBLE ECO DP (densidade de prótons) axial, TE=16/128. TR = 4600, 16 cortes com 6mm de espessura e espaço de 2%
- SE T1 Sagital; TE=10. TR= 550, 20 cortes com 4mm de espessura e espaço de 0%
- SE T1 Axial; TE=10. TR=550, 16 cortes com 6mm de espessura e espaço de 2%
- SE T1 Coronal; TE=10. TR=550, 16 cortes com 6mm de espessura e espaço de 2%
- FLAIR INVERSUE RECOVER Axial TE=90 no CSF. TR=8100, TI (tempo de inversão)=2200, 16 cortes com 6mm de espessura e espaço de 2%

d) Avaliação Estatística:

Epi-Info (Epidemiologic Program Office) versão 6.0: Qui-quadrado, qui-quadrado corrigido, teste exato de Fisher, teste T de "Student".

5.4. Metodologia

A seleção dos pacientes ocorreu segundo os critérios de VAN DER MEULEN (1983) para diagnóstico de alterações no processo frontonasal. Alguns pacientes foram selecionados por meio de revisões de prontuário e fotos, outros

ainda encontravam-se em acompanhamento no Serviço de Genética do Hospital de Clínicas da UNICAMP ou no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais.

A avaliação clínica foi dividida em 3 etapas: avaliação genético-dismorfológica, avaliação neurológica e avaliação complementar realizadas, cada uma, em consultas de aproximadamente 1 hora, com a participação dos responsáveis (no caso das crianças). Foram utilizadas salas de atendimento padrão no ambulatório de Genética Geral e Neurologia do HC/UNICAMP e do ambulatório de Genética do “Centrinho”. Os exames foram realizados por dois especialistas de cada área. Os resultados foram avaliados pelo conjunto de profissionais e, só então quantificados.

A avaliação clínica complementar foi realizada através da avaliação oftalmológica e otorrinolaringológica, por especialistas de cada área, obedecendo a rotina e as normas de execução de cada serviço.

As avaliações psicológica e neuropsicológica foram realizadas por psicólogos no Ambulatório de Neurologia HC-UNICAMP e no ambulatório de Genética do “Centrinho”, em consultas de aproximadamente 90 minutos.

Os resultados foram avaliados e quantificados pelos profissionais da área.

Os exames complementares foram realizados em avaliações previamente agendadas. No caso dos pacientes do “Centrinho” essas avaliações foram realizadas no mesmo dia da consulta, visto a maioria dos pacientes avaliados serem de outros estados. Os exames de Raio X simples foram feitos no próprio serviço e os exames de Ressonância Nuclear Magnética na Sociedade Beneficente Portuguesa de Bauru.

A avaliação radiológica simples foi realizada antes da Tomografia Computadorizada de crânio ou Ressonância Nuclear Magnética, e constava de imagens ântero-posterior e perfil.

Nas crianças pequenas ou pouco colaborativas os exames de TCC e RNM de Crânio foram realizados sob sedação segundo as normas da ACEP, 1994 (American College of Emergency Physicians) com Hidrato de Cloral (50mg/kg VO), ou Midazolam (0,1-0,2 mg/kg IV), ou ainda, Diazepam (0,04-0,2 mg/kg/dose IV). Nesse período os pacientes eram monitorados por oximetria.

Durante tais exames os pacientes permaneciam deitados, com aparador cefálico, de modo a evitar movimentos. No caso da RNM foram usados tampões auditivos para reduzir o nível de ruído produzido pelo aparelho.

Nos exames de RNM não foi utilizado contraste, visto o objetivo maior, ter sido avaliar a linha média (LM). Nos exames tomográficos, a dosagem de contraste seguiu as normas da Sociedade Internacional de Radiologia.

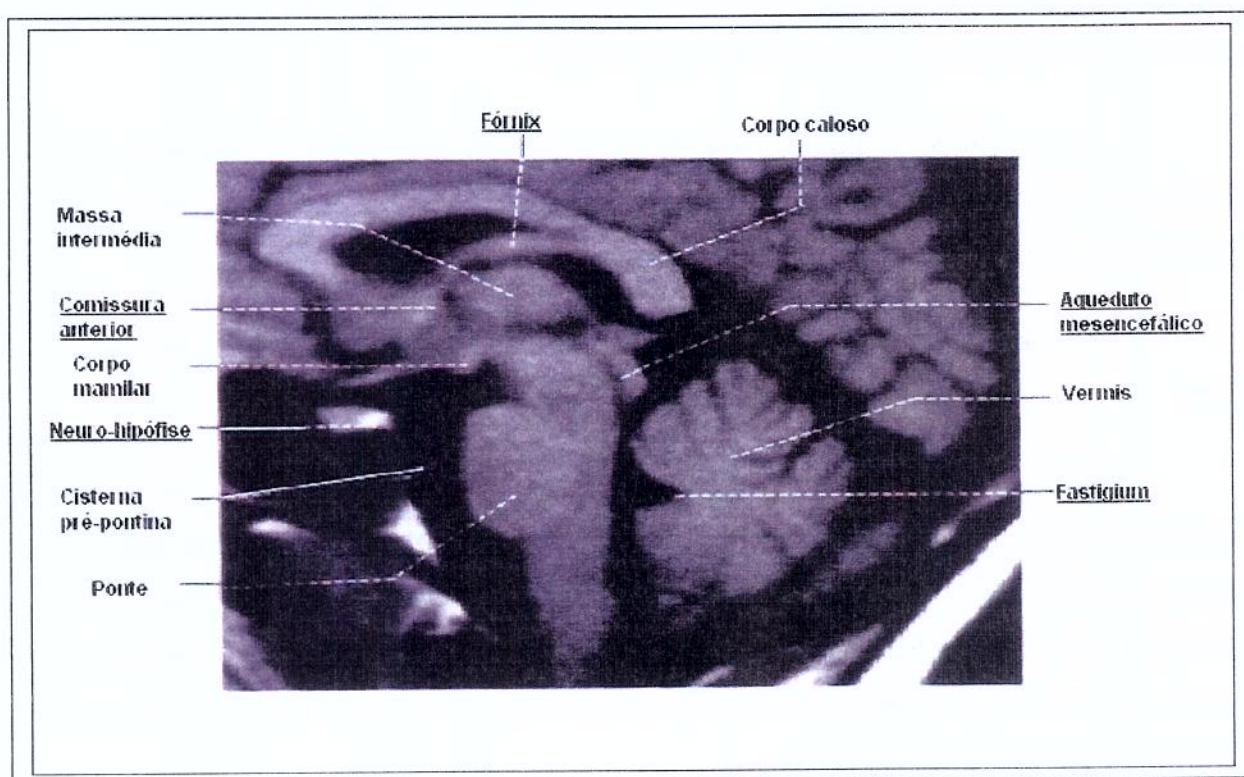


Figura 23: As estruturas anatômicas utilizadas para determinar a linha média encontram-se sublinhadas. Adaptado de ABDALA (1998)

As imagens foram analisadas por dois neurorradiologistas experientes. A partir da seqüência spin-eco T1 no plano sagital, era escolhida a imagem que se apresentava exatamente na linha média, tendo como parâmetro de inclusão a visibilidade da neuro-hipófise, do fastigium e, pelo menos, mais uma das seguintes estruturas: porção inicial das colunas do fórnix, comissura anterior, ou o aqueduto mesencefálico (figura 23).

A partir da imagem da LM foram realizadas: Análise angular do corpo caloso (GABRIELLI e cols., 1993) (figura 24) e a mensuração da distância fastigium-occipital (DFO), utilizada como parâmetro indireto da análise biométrica do vermis cerebelar (ABDALA, 1998) (figura 25).

Para análise angular do corpo caloso foram traçados 5 ângulos obtidos por linhas traçadas de pontos precisos (figura 24):

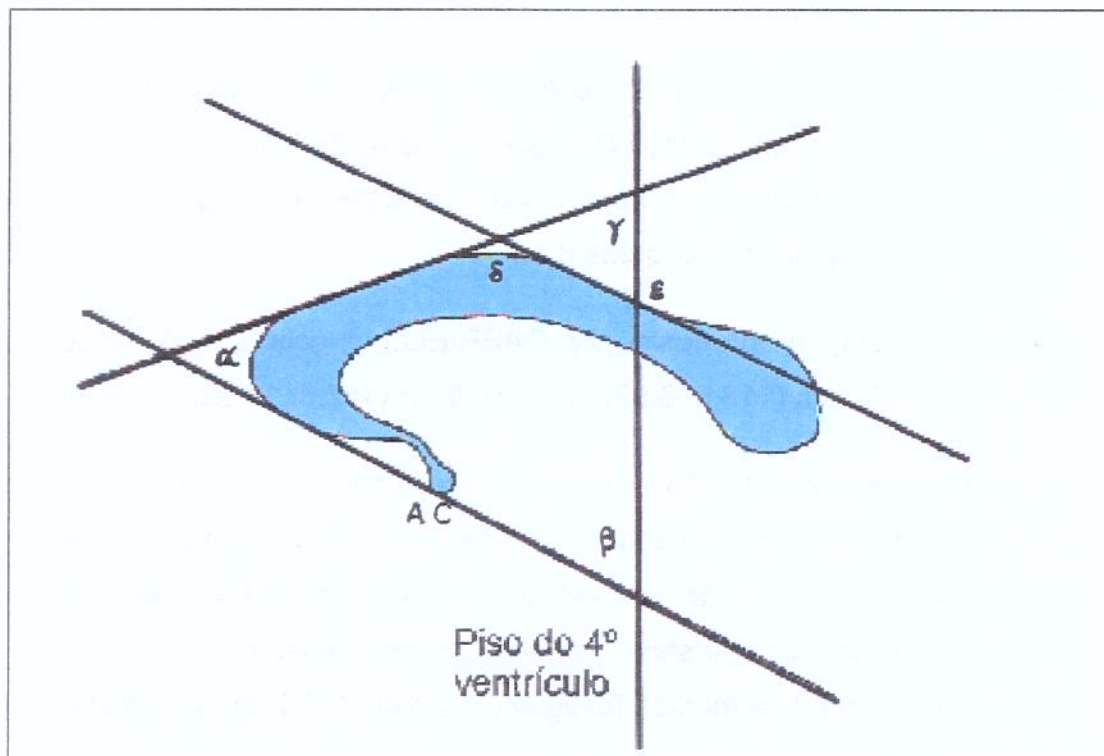


Figura 24: Angulação do corpo caloso (GABRIELLI, 1993)

Ângulo α entre a linha que atravessa a comissura anterior e toca a margem inferior do joelho do corpo caloso e a linha tangencial à convexidade da porção anterior do corpo (do corpo caloso).

Ângulo β entre a primeira linha descrita e a linha tangencial ao assoalho do 4º ventrículo.

Ângulo γ entre a linha tangencial ao assoalho do 4º ventrículo e a linha tangencial à convexidade da porção anterior do corpo.

Ângulo δ entre as linhas tangenciais às convexidades das porções anterior e posterior do corpo caloso.

Ângulo ϵ entre a linha tangencial ao assoalho do 4º ventrículo e a linha da convexidade da porção posterior do corpo caloso.

Os ângulos α e γ expressam a posição da porção anterior do corpo caloso em relação ao assoalho do 4º ventrículo. O ângulo δ avalia o índice de curvatura do corpo do corpo caloso. O ϵ ângulo está diminuído em patologias onde o corpo caloso encontra-se verticalizado. Alterações no ângulo α são em geral seguidas de alterações nos ângulos β ou γ .

A média angular proposta por GABRIELLI e cols. (1993) é de : α (38,4±8,17), β (61 ± 6,4), ϵ (118,5±8,07), γ (81±8,9), δ (142,8±11,55).

Foram estabelecidos dois pontos de referência, o centro da neuro-hipófise e o fastigium, sendo traçada uma linha de base por ambos, para ser utilizada como eixo para obtenção de medidas. A neuro-hipófise foi identificada a partir de seu hipersinal característico nas sequências pesadas em T1. A partir dessa imagem, foi realizada a medida fastigium-occipital (DFO) entre o fastigium e a margem da tábua óssea do osso occipital.

A mensuração entre os pontos anatômicos foi realizada utilizando-se um escalímetro de alta precisão.

Foi considerada a DFO média de 35,57mm (variando de 25,57 a 48,22mm) (KOEHLER e cols.,1985; ABDALA, 1998).

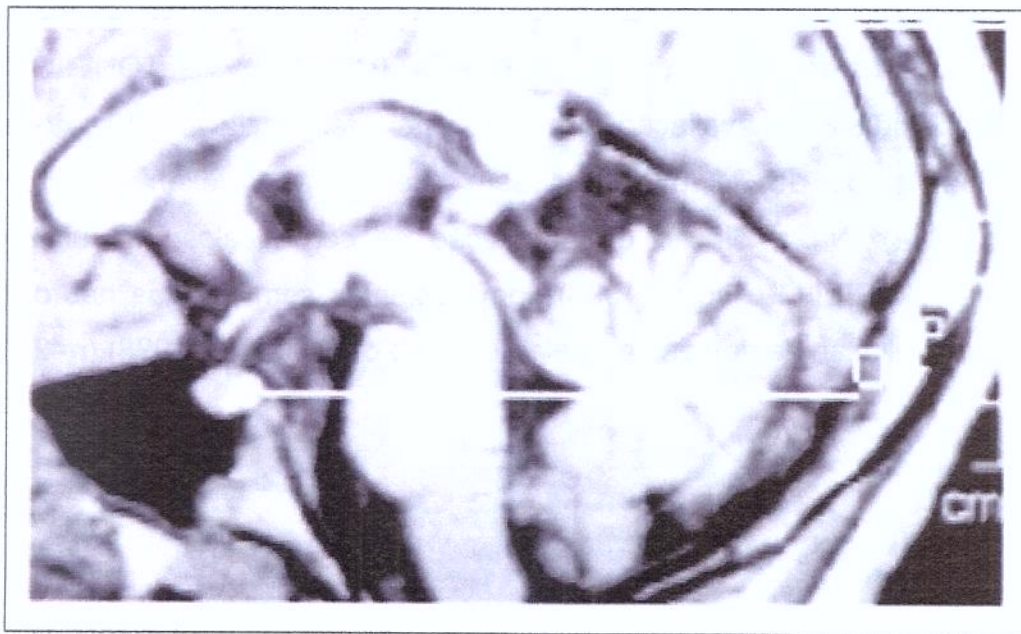


Figura 25: Distância fastigium-occipital; F:fastígium; O: tábua óssea interna do occipital

Para tratamento estatístico dos dados foram utilizados:

Teste do qui-quadrado (χ^2) indicado para análise de contingência em mensuração nominal entre grupos com indivíduos diferentes. Quando um valor, em algum dos grupos, fosse menor que 5 foi utilizado o qui-quadrado corrigido e, quando havia mais de um valor menor que 5 ou algum dos valores fosse igual a zero foi utilizado o teste exato de Fisher (ALTMAN, 1993; BEIGUELMAN, 1996).

Teste t de "Student" foi usado quando era necessário a comparação entre duas médias (ALTMAN, 1993).

Fixou-se em 0,05 ou 5% o alfa, ou nível de rejeição da hipótese de nulidade para os testes realizados. Assinalou-se com asteriscos ou negrito as variáveis significantes (BEIGUELMAN, 1996).

Na análise da avaliação neurológica foi utilizado, como controle, um grupo de escolares da 1ª série do 1º grau (n=124) (GONÇALVES, TONELOTTO & RAVANINI, 2000). Para avaliação dos testes de inteligência foi utilizado, como controle, um grupo de 11 pacientes sem alterações no exame neurológico (CIASCA, 1994). Na avaliação da angulação de corpo caloso foi utilizado o controle de GABRIELLI e cols. (1993) com pacientes sem queixas neurológicas (n=35) e na avaliação de vermis cerebelar, o grupo de ABDALA (1998) (n=201).

RESULTADOS

6. Resultados

Foram avaliados 24 pacientes de ambos os sexos divididos em dois grupos:

No Grupo I foram incluídos os portadores de DFN isolada ou associada a sinais inespecíficos, perfazendo 12 indivíduos (pacientes 1 a 12).

No Grupo II foram incluídos os portadores de DFN associada a quadros de Anomalias Congênicas Múltiplas (tabela 1) não descritos na literatura, ou cuja etiologia é desconhecida (pacientes 13 a 24).

Tabela 1: Principais sinais clínicos e hipóteses diagnósticas do grupo II

Nº do Paciente	Sinais Clínicos Principais	Hipótese Diagnóstica
13	Hipertelorismo, sulco nasal mediano, diminuição da distância ânus-intróito vaginal, dilatação pielo-calicial bilateral e duplicação à D, erro de migração neuronal	ACM+ RDNPM a esclarecer
14	Hipertelorismo, sulco nasal mediano, diminuição da distância ânus-intróito vaginal, coloboma de Iris bilateral, inteligência normal	Espectro oculo-auriculofrontonasal?
15	Hipertelorismo, sulco nasal mediano, diástase de retos abdominais, hérnia umbilical, mãos em pata de lagosta à D, polidactilia pós-axial à E, cariótipo 46,XX,inv (9)	ACM secundária a aberração cromossômica ?
16	Aplasia parcial de osso frontal, hemangioma frontal, hipertelorismo, sulco nasal mediano, linfedema de mãos e pés, dimples, erro de migração neuronal, epilepsia grave.	ACM a esclarecer (GIFFONI & LOPES, 1999)
17	Hipertelorismo, sulco nasal mediano, criptorquidia, ausência do 1/3 superior do dorso nasal, áreas de aplasia de epitélio retiniano, opacidade de cristalino, prolapso de válvula mitral, aneurisma de forame oval	ACM a esclarecer
18	Hipertelorismo, sulco nasal mediano, epilepsia grave com hemiparesia secundária	Teratogênese por uso materno de dicumarínico
19	Hipertelorismo, fissura nasal lateral, assimetria crânio-facial, tórax escavado, alterações epiteliais na córnea e nos vasos oculares, surdez, epilepsia	ACM + RDNPM + DM a esclarecer
20	Hipertelorismo, sulco nasal mediano, hipoplasia de grandes lábios, assimetria de membros inferiores (D>E), luxação bilateral da cabeça do fêmur, com cisto ósseo em fêmur E, é mãe da paciente 21 e refere irmã com quadro semelhante	ACM com transmissão entre gerações
21	Hipertelorismo, sulco nasal mediano, hipoplasia de grandes lábios, clitoris anteriorizado, diminuição da distância ânus-intróito vaginal, assimetria de membros inferiores (D>E)	ACM com transmissão entre gerações
22	Hipertelorismo, sulco nasal mediano, diminuição da distância ânus-intróito vaginal, hipoplasia de pequenos lábios, epilepsia grave, retardamento mental	ACM + RDNPM + DM a esclarecer
23	Hipertelorismo, exoftalmia, sulco nasal mediano, mamilos hipoplásicos, hipoacusia, retardamento mental, cariótipo 46,XX/ 47,XX,+mar	ACM secundária a aberração cromossômica
24	Hipertelorismo, fissura nasal lateral, surdez, retardamento mental, cariótipo 46,XY,add(22) (p13)	ACM secundária a aberração cromossômica

D: direita, E : esquerda, ACM: anomalias congênicas múltiplas, RDNPM: retardo de desenvolvimento neuropsicomotor, DM: deficiência mental.

6.1 Resultados da avaliação clínico-dismorfológica

O grupo I foi composto de 12 pacientes (5M:7F), sendo 7 brancos e 5 pardos (não brancos). A idade variou de 1 ano e 2 meses a 29 anos (Idade média de 11,3). A idade de diagnóstico foi (< 6 anos) em 5 pacientes, (> 6 anos) em 3 e em dois pacientes tal informação não constava no prontuário. Com relação ao grau de instrução dos pais foi observado 1 analfabeto, 16 com 1º grau incompleto, 3 com 1º grau completo 1 com 2º grau incompleto e, em um outro, 2º grau completo, 2 pais com superior incompleto.

O grupo II consiste de 12 pacientes (3M:9F), com DFN como parte de quadros de anomalias congênicas múltiplas, sendo 6 brancos e 6 pardos (não brancos). A idade variou de 1 ano e 6 meses a 30 anos (Idade média de 8,5). A idade de diagnóstico foi (< 6 anos) em 6 pacientes, (> 6 anos) em 4 e, em 3 pacientes tal informação não constava. Com relação ao grau de instrução dos pais foi observado 3 analfabetos, 17 com 1º grau incompleto e 4 com 1º grau completo. Na tabela 45 do anexo 1 podemos observar o sexo, a idade, cariótipo e dados antropométricos dos pacientes por ocasião da 1ª avaliação clínica.

Os pacientes 2 e 4 (grupo I) eram filhos de pais consangüíneos, primos em 1º e 3º grau respectivamente. A idade materna por ocasião da concepção variou, neste grupo, de 19 a 40 anos (média de 27,3), e a paterna, de 22 a 43 anos (média de 31,3).

No grupo II não foi observado consangüinidade entre os pais. Alguns pacientes relatavam quadros semelhantes na família, como a paciente 20, que é mãe da paciente 21 e que referia uma irmã com o mesmo quadro (não examinada). A paciente 23 relatava uma tia com hipertelorismo e osso nasal baixo.

A idade materna por ocasião da concepção, no grupo II variou de 17 a 35 anos (média de 27,4), e a paterna, de 18 a 48 anos (média de 31,2). Os dados

antropométricos, antecedentes familiares, gestacionais e neonatais, desses pacientes podem ser observados na tabela 46 do anexo 1 e sua frequência nas tabelas 2, 3 e 4.

Com relação a avaliação cariotípica (tabela 45 do anexo 1), foi observado, no grupo II 3 indivíduos com aberração cromossômica: o paciente 15 [46,XX, inv (9)], o paciente 23 [46,XX/ 47,XX,+mar] e o paciente 24 [46,XY, add(22) (p13)]

Tabela 2: Frequência dos antecedentes familiares nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Antecedentes Familiares	GRUPO I	GRUPO II	peF
Epilepsia	3	4	1
Fenda palatina	2	1	1
Lábio leporino	1	1	1
Diabetes	3	6	0,20

PeF: teste exato de Fisher.

Tabela 3: Frequência dos antecedentes gestacionais nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Antecedentes Gestacionais	Grupo I	Grupo II	peF
Traumatismo	2	1	1
Uso de anovulatório	4	2	0,64
Hipertensão materna	1	3	0,59
Hemorragia	2	2	1
Hiperemese	1	2	1
Uso de outras medicações	1	1	1
Cólicas intensas	1	1	1

PeF: teste exato de Fisher.

Tabela 4: Frequência dos antecedentes neonatais nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Antecedentes Neonatais	GRUPO I	GRUPO II	peF	χ^2c	p
Cianose generalizada	2	3	1	/	
Hipotonia	5	4	/	0,13	0,722
Sucção débil	1	1	1	/	
Baixo peso	2	1	1		
Pré- termo	0	2	0,48		
UTI	1	0	1		

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : qui-quadrado corrigido.

Nas tabelas 5 e 6 observa-se a distribuição da frequência das principais alterações faciais e extra faciais encontradas nos dois grupos, enquanto nas tabelas 47 a 50 do anexo 1 visualizam-se as principais alterações de cada paciente. Fotos de cada paciente podem ser observadas no anexo 3 (A publicação destas foi autorizada pelos pacientes ou responsáveis

Tabela 5: Frequência de sinais faciais nos grupos I (n=12) e II (n=12)

SINAIS FACIAIS	GRUPO I	GRUPO II	peF	χ^2c	p
Implantação dos cabelos em "V"	8	4	/	1,5	0,22
Implantação baixa de orelhas	8	4	/	1,5	0,22
Orelhas rodadas para trás	8	5	/	0,67	0,41
Orelhas dismórficas	2	3	1	/	/
Fenda palpebral oblíqua para baixo	2	7	/	2,84	0,09
Sobrelha anômala	5	3	/	0,19	0,66
Hipertelorismo	12	12	/	/	/
Epicanto	5	4	/	0	1
Telecanto	3	1	0,59	/	/
Base nasal larga	9	7	/	0,19	0,66
Base nasal plana	4	1	0,32	/	/
Sulco nasal mediano	8	9	1	/	/
Fissura de asa nasal	4	3	1	/	/
Ponte nasal ausente	3	1	0,59	/	/
Ponta nasal larga	1	5	/	2	0,16
Narinas separadas	4	0	0,09	/	/
Hipoplasia malar	4	0	0,09	/	/
Fissura palatina*	6	0	0,014	/	/
Palato ogival	6	2	/	1,69	0,19
Palato alto*	3	9	/	4,17	0,041
Implantação dentária anômala	4	2	0,64	/	/
Micrognatia	1	3	0,59	/	/
Retrognatia	0	3	0,22	/	/

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : qui-quadrado corrigido.

A análise estatística dos sinais faciais demonstrou um aumento significativo de fissura palatina ($\chi^2=5,56$; $p=0,014$) no grupo I e de palato alto ($\chi^2=4,17$; $p=0,041$) no grupo II

Tabela 6: Freqüência de sinais extra faciais nos grupos I (n=12) e II (n=12)

SINAIS EXTRA FACIAIS	GRUPO I	GRUPO II	χ^2c	p
Tórax escavado	0	4	2,7	0,093
Escoliose	2	4	0,22	0,64
Clinodactilia	2	3	2,7	0,093
Redução da distância ânus- intróito vaginal	0	4	0,55	0,48

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : qui-quadrado corrigido.

6.2. Resultados da Avaliação Neurológica

A avaliação neurológica dos indivíduos do presente estudo foi realizada, em alguns pacientes, em um período cronológico diferente, da avaliação genético-dismorfológica. No grupo I a idade variou de 1 ano e 2 meses a 35 anos (média de 14,25). No grupo II a idade variou de 2 anos e 8 meses a 30 anos (média de 10,9).

Nas tabelas 51 e 52 do anexo 1 podemos observar, além da idade, alguns dados antropométricos do exame neurológico e as principais alterações na forma do crânio dos mesmos.

Os pacientes foram investigados quanto ao risco de dano neurológico neuromotor, visual e auditivo, seguindo roteiro de anamnese proposto por GONÇALVES e col (1995). Aqui os grupos foram avaliados em conjunto, sendo comparado o risco encontrado nos nossos pacientes com aqueles firmados pelos autores acima (GR RISCO) (tabela 7).

Tabela 7: Frequência de fatores para risco neurológico de deficiência mental, auditiva e visual nos grupos DFN (n=24) Gr. Risco (n=178).

Fatores de Risco para Dano Neurológico	DFN GRUPOS I e II(%)	GR RISCO(%)	χ^2c	χ^2	p
História familiar de DM	12,5	7	/	1,45	0,22
Mãe adolescente	8,3	9,6	/	0,06	0,79
Idade materna avançada	16,6	8,1	/	3,03	0,08
Rubéola na gestação	4,1	0,4	0,82	/	0,36
Pré-eclâmpsia	4,1	3,3	0	/	1
Medicações teratogênicas	4,1	3,3	0	/	1
Prematuridade	8,3	10,1	/	0,24	0,62
Baixo-peso	12,5	3,6	3,33	/	0,07
UTI	4,1	5	0	/	1
Reanimação	16,6	9	/	2,83	0,09

χ^2c : qui-quadrado corrigido, χ^2 : qui-quadrado.

A análise estatística dessas variáveis não mostrou diferenças significativas.

Com relação ao desenvolvimento neuromotor dos pacientes, pode ser observado na tabela 8. O desenvolvimento e as alterações atuais da fala serão avaliados separadamente.

Tabela 8: Freqüência de alterações no desenvolvimento neuromotor nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Desenv. Neuromotor	GRUPO I	GRUPO II	χ^2c	p
Atraso no sustento cefálico	4	5	0	1
Atraso para sentar	5	7	0,17	0,68
Atraso na marcha	5	5	0,17	0,68

χ^2c : qui-quadrado corrigido

Em relação a avaliação da forma do crânio, a análise estatística das variáveis não mostrou diferenças significativas entre os grupos:

Tabela 9: Freqüência de alterações na forma do crânio nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Forma do Crânio	GRUPO I	GRUPO II	peF	χ^2c	p
Dolicocefalia	5	5	/	0,17	0,68
Fronte abaulada	4	2	0,64	/	/
Macrocefalia	4	0	0,09	/	/
Falha óssea em LM frontal	6	4	/	0,17	0,68
Proeminência bitemporal	4	0	0,09	/	/
Occipital plano	2	2	1	/	/

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : qui-quadrado corrigido. LM: linha média

Foi observada alteração em relação à força em um paciente do Grupo I (pac 11) com hemiparesia incompleta à D (provavelmente secundária a anoxia neonatal com hemorragia periventricular em pré-termo) e um paciente do Grupo II (pac 18) com hemiparesia incompleta à E (provavelmente secundária a estado de mal epiléptico prolongado aos 2 anos de idade) ($\chi^2= 0$; $p=1$).

Nos pacientes acima foi observada hipotrofia muscular discreta no dimídio afetado. Outro paciente do Grupo II (pac 22) apresentava quadro de hipotrofia muscular discreta, de maneira global. Nesse paciente as enzimas neuromusculares estavam dentro dos valores normais.

Com relação ao tono muscular, foi observado algum grau de hipotonia em todos os pacientes, que pode ser visualizado, de forma individualizada, nas tabelas 53 e 54 do anexo 1. A análise estatística dos dados evidenciou:

Tabela 10: Frequência de alterações no tono muscular nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Principais alterações no Tono Muscular	GRUPO I	GRUPO II	χ^2c	p
Hipotonia de MMSS	7	5	0,17	0,68
Hipotonia global	5	6	0	1

χ^2c : qui-quadrado corrigido. MMSS: membros superiores.

Para avaliação da linguagem, a fala foi analisada longitudinalmente, (levando em conta o desenvolvimento neuropsicomotor do paciente), bem como transversalmente (momento atual) (tabela 11 e tabelas 55 e 56 do anexo 1).

Tabela 11: Frequência de alterações na fala (durante o DNPM e atualmente) nos grupos I (n=12) e II (n=12)

FALA-DNPM	GRUPO I	GRUPO II	peF	FALA-atual	GRUPO I	GRUPO II	peF
Lalação	0	2	0,48	Lalação	0	2	0,48
Atraso na elaboração de frases	1	0	1	Dislalia de troca	2	2	1
Dislalia de troca	1	3	0,59	Dislalia de supressão	1	0	1
Dislalia de supressão	1	0	1	Dislalia de troca e supressão	0	1	1
Dislalia de troca e supressão	2	4	0,64				

PeF: teste exato de Fisher

Não foram observadas alterações nos movimentos involuntários ou movimentação automática em nenhum dos pacientes. Com relação aos reflexos miotáticos foi observado simetria em todos, com exceção dos pacientes (11) com hiperreflexia à D e do paciente (18) com hiperreflexia à E e sinal de Babinski ($\chi^2=0$; $p=1$), ambos secundários a hemiparesia.

No equilíbrio estático com olhos abertos e na posição de Romberg não foram encontradas alterações. No equilíbrio dinâmico, 2 pacientes do Grupo I (5 e 8) apresentavam marcha com base alargada, um paciente (4) apresentava reptação aos 14 meses e um paciente (11), marcha parética à D. No grupo II 4 pacientes (16, 19, 22 e 23) apresentavam marcha com base alargada, um (18) com marcha parética à E e um outro (20) com marcha claudicante, (secundária a luxação bilateral da cabeça femoral e de assimetria de membros inferiores D>E). Não houve diferença significativa entre as variáveis (tabela 12).

Tabela 12: Frequência de alterações no equilíbrio dinâmico nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Marcha	GRUPO I	GRUPO II	peF
Base alargada	2	4	0,64
Parética	1	1	1
Claudicante	0	1	1

PeF: teste exato de Fisher

Com relação à coordenação, pode-se observar as alterações no exame de cada paciente, nas tabelas 57 e 58 do anexo 1 e a frequência destas alterações nos grupos I e II na tabela 13.

Tabela 13: Frequência de alterações na coordenação nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Coordenação	GRUPO I	GRUPO II	peF	χ^2c	p
Dismetria	2	4	0,64	/	/
Disdiadococinesia	3	5	/	0,19	0,66
Tremor final	7	3	/	1,54	0,21
Pinça incompleta (>11m)	2	5	/	0,81	0,36

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : qui-quadrado corrigido.

Em relação à sensibilidade superficial e profunda não foram observadas alterações. A sensibilidade especial será abordada separadamente, junto com a avaliação oftalmológica e otorrinolaringológica.

Algumas alterações foram encontradas no estudo dos nervos cranianos. A análise estatística das mesmas pode ser observada na tabela 14. A

distribuição nos grupos pode ser melhor visualizada nas tabelas 59 e 60 do anexo 1.

Tabela 14: Frequência de alterações nos nervos cranianos nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Nervos Cranianos	GRUPO I	GRUPO II	peF	χ^2c	p
Nistagmo ao olhar externo lateral	2	2	1	/	/
Nistagmo de fixação horizontal	4	2	0,64	/	/
Estrabismo divergente	2	0	0,48	/	/
Estrabismo convergente	4	6	/	0,17	0,68
Hipomimia frontal em LM	7	2	/	2,84	0,09
Hipoacusia	5	3	/	0,19	0,66

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : chi-quadrado corrigido. LM: linha média

Devido à idade, foram obtidas apenas 2 avaliações do exame neurológico evolutivo, versão abreviada (ENEVA) no grupo I, sendo uma delas por revisão de prontuário (paciente 9). No grupo II o ENEVA foi realizado em oito pacientes (13, 14, 15, 18, 19, 21 e 22), no paciente 23 os dados foram obtidos, também, por revisão de prontuário. Considerando o retardamento mental da paciente 19, optou-se pela realização dessa avaliação, apesar da idade cronológica ser de 10 anos. As alterações encontradas nesse exame podem ser visualizadas nas tabelas 15 e 16.

Tabela 15: Frequência de alterações no exame neurológico evolutivo (ENEVA) do grupo I

ENEVA - Grupo I	Nº do Paciente		Total	X
	9	12		
Equilíbrio estático	-	-	0	
Equilíbrio dinâmico	-	+	1	
Coordenação apendicular	-	+	1	
Persistência Motora	-	+	1	
Nota	4	1	5	2,5

X= média; -: normal; +: alterado

Tabela 16: Frequência de alterações no exame neurológico evolutivo (ENEVA) do grupo II:

ENEVA - Grupo II	Nº do Paciente								Total	X
	13	14	15	18	19	21	22	23		
Equilíbrio estático	+	-	-	+	+	-	+	-	4	
Equilíbrio dinâmico	+	-	+	+	+	+	+	+	7	
Coordenação apendicular	-	-	-	+	+	+	+	+	5	
Persistência Motora	+	-	-	+	+	+	+	+	6	
Nota	1	4	3	0	0	1	0	1	10	1,25

X= média; -: normal; +: alterado

Na tabela 17 podemos observar, em resumo, a frequência das alterações neurológicas encontradas nos pacientes. Nas tabelas 65 e 66 do anexo 1 podemos observar a distribuição em cada paciente, bem como o total de alterações nos mesmos.

Tabela 17: Frequência de alterações do exame neurológico nos grupos I (n=12) e II (n=12)

Principais alterações no exame neurológico	GRUPO I	GRUPO II	peF	χ^2c	p
Forma do Crânio	12	12	/	/	/
Fala	3	5	/	0,19	0,66
Tono	12	12	/	/	/
Equilíbrio Estático	0	4	0,09	/	/
Equilíbrio Dinâmico	5	9	/	1,54	0,21
Coordenação Apendicular	9	8	1	/	/
Nervos Cranianos	11	8	0,32	/	/
Convulsões/Epilepsia	3	5	/	0,19	0,66

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : qui-quadrado corrigido.

Considerando-se que os grupos I e II comportaram-se como um grupo único ao exame neurológico, as alterações neurológicas apresentadas pelos dois grupos (n=24) foram comparadas, utilizando, como controle, a avaliação neurológica de um grupo de escolares da 1ª série do 1º grau (n= 124) GONÇALVES e cols. (2000), com idade variando de 6 anos e 10 meses a 9 anos e 4 meses (68 M:56 F). A união dos grupos I e II foi denominada Grupo A e o grupo controle de Grupo B. Os dados significativos foram destacados com um asterisco (*). Os resultados serão expostos à seguir:

Tabela 18: Frequência de alterações na forma do crânio e perímetro cefálico nos grupo A (n=24) e B (n=124)

Forma do Crânio	A	B	peF	χ^2	p
Dolicocefalia*	10	0	0,00	/	/
Braquicefalia*	3	0	0,004	/	/
Fronte abaulada*	6	0	$0,1 \times 10^{-4}$	/	/
Macrocefalia*	4	4	0,02	/	/
Falha óssea em LM frontal*	10	0	/	36,44	0,000
Proeminência bitemporal*	4	0	$0,5 \times 10^{-3}$	/	/
Occipital plano*	4	1	0,002	/	/

PeF: teste exato de Fisher; χ^2 c: qui-quadrado corrigido.

Tabela 19: Frequência de alterações no tono muscular nos grupo A (n=24) e B (n=124)

Principais alterações no Tono Muscular	A	B	peF
Algum grau de hipotonia*	24	15	0,000
Hipotonia global*	11	0	0,000

PeF: teste exato de Fisher.

Tabela 20: Frequência de alterações na fala nos grupo A (n=24) e B (n=124)

FALA	A	B	peF
Lalação*	2	0	0,025
Dislalia de troca*	4	2	0,006
Dislalia de supressão	1	4	1
Dislalia de troca e supressão	1	1	0,29

PeF: teste exato de Fisher.

Tabela 21: Frequência de alterações na coordenação nos grupo A (n=24) e B (n=124)

Coordenação	A	B	peF	χ^2	p
Dismetria*	6	0	$0,1 \times 10^{-4}$	/	/
Disdiadococinesia*	8	0	$0,2 \times 10^{-6}$	/	/
Tremor final*	9	12	/	12,78	$0,3 \times 10^{-3}$
Pinça incompleta (>11m)*	7	0	$0,1 \times 10^{-4}$	/	/

PeF: teste exato de Fisher; χ^2 c: qui-quadrado corrigido.

Em relação ao equilíbrio dinâmico foi observado marcha com base alargada em 7 casos e, quando se compara ao controle obtêm-se (peF= $0,13 \times 10^{-5}$).

Tabela 22: Frequência de alterações nos nervos cranianos nos grupo A (n=24) e B (n=124)

Nervos Cranianos	A	B	peF	χ^2 c	p
Nistagmo ao olhar externo lateral*	4	0	$0,5 \times 10^{-3}$	/	/
Nistagmo de fixação horizontal*	6	0	$0,1 \times 10^{-4}$	/	/
Estrabismo divergente*	2	0	0,002	/	/
Estrabismo convergente*	10	1	/	43,04	0,000
Hipomimia frontal em LM*	9	0	0,000	/	/
Hipoacusia*	8	0	$0,2 \times 10^{-6}$	/	/

PeF: teste exato de Fisher; χ^2 c: qui-quadrado corrigido.

Tabela 23: Freqüência de principais alterações no exame neurológico nos grupo A (n=24) e B (n=124)

Principais alterações no exame neurológico	A	B	peF	χ^2c	χ^2	p
Forma do Crânio*	24	9	0,000	/	/	/
Perímetro Craniano*	5	5	/	/	9,01	0,003
Fala*	8	7	/	/	16,93	0,4x 10 ⁻⁴
Tono*	24	15	0,000	/	/	/
Equilíbrio Estático*	4	0	0,5x10 ⁻³	/	/	/
Equilíbrio Dinâmico*	14	0	0,000	/	/	/
Coordenação Apendicular*	17	12	/	/	47,73	0,3x10 ⁻³
Nervos Cranianos*	19	1	/	99,05	/	0,000
Convulsões/Epilepsia*	8	0	0,2x10 ⁻⁶	/	/	/

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : qui-quadrado corrigido; χ^2 : qui-quadrado.

O ENEVA* foi realizado em 101 escolares, sendo observado anormalidades em 36 deles. Nos grupos I e II este exame foi realizado em 10 pacientes, sendo alterado em 8 ($\chi^2c=5,74$; $p=0,02$)

A avaliação oftalmológica seguiu a rotina do serviço. A análise estatística das variáveis observadas no exame pode ser vista na tabela 24 e a avaliação individual nas tabelas 61 e 62 do anexo 1.

Tabela 24: Freqüência de alterações oftalmológicas nos grupos I (n=12) e II (n=11)

Avaliação oftalmológica	GRUPO I	GRUPO II	peF	χ^2c	p
Estrabismo convergente	3	5	/	0,35	0,55
Estrabismo intermitente	1	2	0,59	/	/
Estrabismo divergente	2	0	0,48	/	/
Alterações na mobilidade ocular	1	1	1	/	/
Lesões retinianas	1	2	0,59	/	/
Alterações no cristalino	2	2	1	/	/
Alterações vasculares	0	2	0,21	/	/
Lesões pigmentares	0	2	0,21	/	/
Alterações corneanas*	0	5	0,014	/	/

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : qui-quadrado corrigido.

Em todos os casos do grupo I (12/12) e na maioria do grupo II (11/12) foi realizada avaliação otorrinolaringológica, sendo complementada por audiometria em 11 pacientes no grupo I e 8, no grupo II. Alguns casos realizaram potencial evocado auditivo (2/12) no grupo I e (5/12) no grupo II. A avaliação estatística pode ser apreciada nas tabelas 25 e 26 e a avaliação individual na tabela 63 e 64 do anexo 1.

Tabela 25: Frequência de alterações otorrinolaringológicas nos grupos I (n=12) e II (n=11)

Avaliação Otorrinolaringológica	GRUPO I	GRUPO II	peF	χ^2c	p
Fenda palatina em "V"	3	0	0,22	/	/
Palato ogival	5	2	/	0,59	0,44
Fissura labial	2	0	0,48	/	/
Estenose de C.A.E.	1	1	1	/	/

PeF: teste exato de Fisher; χ^2c : qui-quadrado corrigido; C.A.E: conduto auditivo externo

Tabela 26: Frequência de alterações da avaliação ORL instrumental nos grupos I (n=11) e II (n=8)

Avaliação ORL instrumental	GRUPO I	GRUPO II	peF
Hipoacusia unilateral	3	1	1
Hipoacusia bilateral	2	2	1
Surdez	0	2	0,21

PeF: teste exato de Fisher

6.3. Resultados da Avaliação Neuropsicológica

Esta avaliação foi realizada no mesmo período da avaliação neurológica, tendo como parâmetro, as idades do exame anterior.

A avaliação neuropsicológica foi realizada através das provas da bateria Luria-Nebraska para crianças (BLN) (GOLDEN, 1989), com adaptações propostas por ROTTA (1989, 1996). A avaliação do nível cognitivo foi realizada através da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC) (0-15 anos) e Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS) (maiores de 15 anos). Nos pacientes 1 e 23, apesar de terem, respectivamente, 16 e 18 anos foi optado pela realização do WISC, visto os mesmos apresentarem o aparente grau de retardamento mental apresentado.

Os resultados da avaliação da BLN podem ser vistos nas tabelas 27 e 28.

Tabela 27: BLN – Ausência ou presença de disfunção por área no grupo I

Nº do Paciente	HMF	HMG	RIT	HT	HV	LR	LE	ESC	LEIT	ARIT	MV	MA	TOTAL
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1
2	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	2
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
(4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
5	*-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
8	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	8
9	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	1
11	*-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	2
(12)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
TOTAL	1	3	0	1	0	1	2	1	2	2	0	1	

HMF: habilidade motora fina; HMG: habilidade motora global; RIT: ritmo; HT: habilidade táctil; HV: habilidade visual; LR: linguagem receptiva; LE: linguagem expressiva; ESC: escrita; LEIT: leitura; ARIT: raciocínio matemático; MV: memória visual; MA: memória auditiva; +: alteração na prova; -: ausência de alterações; (): pacientes com idade abaixo das aquisições requeridas para a realização total das provas; *: presença de sincinesias.

Tabela 28: BLN – Ausência ou presença de disfunção por área no grupo II

Nº do Paciente	HMF	HMG	RIT	HT	HV	LR	LE	ESC	LEIT	ARIT	MV	MA	TOTAL
13	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1
(14)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
15	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	1
(16)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
19	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12
21	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	4
22	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12
23	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	8
TOTAL	3	3	3	4	3	2	4	3	3	3	3	4	

HMF: habilidade motora fina; HMG: habilidade motora global; RIT: ritmo; HT: habilidade tátil; HV: habilidade visual; LR: linguagem receptiva; LE: linguagem expressiva; ESC: escrita; LEIT: leitura; ARIT: raciocínio matemático; MV: memória visual; MA: memória auditiva; +: alteração na prova; -: ausência de alterações; (): pacientes com idade abaixo das aquisições requeridas para a realização total das provas; *: presença de sincinesias.

Na avaliação pela BLN os pacientes mais comprometidos foram o 8 (grupo I), com 8 áreas alteradas, e os paciente 19 e 22 (grupo II) com 12 áreas alteradas. Os pacientes menos comprometidos foram o 3, 4, 5 e 12 (grupo I) e o 14, 16, 17 e 18 (grupo II), que não apresentaram alterações no exame.

As áreas de maior comprometimento no grupo I foram a habilidade motora global e a linguagem expressiva, leitura e aritmética e, no grupo II a habilidade tátil, a linguagem expressiva e a memória auditiva.

Os resultados da avaliação pelo WISC podem ser observados nas tabelas 29 e 30 e do WAIS nas tabelas 31 e 32.

Tabela 29: QI verbal, de execução e total - pontuação ponderada no WISC- grupo I

Nº do Paciente	QI-V	QI-E	QI-T	INF	COMP	ARIT	SEM	NUM	C.FIG	A.FIG	CUB	A.OBJ	COD
1	60	70	59	4	2	5	1	6	5	2	6	10	3
2	86	74	78	10	3	8	10	8	3	6	9	6	7
3	82	100	90	5	3	8	9	11	6	12	8	12	12
5**	87	100	93	7	7	9	10	7	8	10	10	9	13
8*	55	<45	<45	4	1	0	9	0	1	1	1	0	0
9	77	97	85	7	5	5	9	6	10	6	10	9	13
11	82	67	72	5	7	6	13	5	11	4	3	5	3
TOTAL	529	508	477	42	28	41	61	43	44	41	47	51	51
X	75,57	72,57	68,14	6	4	5,86	8,71	6,14	6,29	5,86	6,71	7,29	7,29
S	12,84	35,14	32,19	2,16	2,38	3,02	3,68	3,34	3,64	4,02	3,55	3,99	5,44

QI-V: QI verbal; QI-E: QI de execução; QI- T: QI total; INF: informação; COMP: compreensão; ARIT: aritmética; SEM: semelhanças; NUM: números; C.FIG: completar figuras; A.FIG: arranjo de figuras; CUB: cubos; A.OBJ: armar objetos; COD: código; *: menor QI do grupo; **: maior QI do grupo; X: média; S: desvio padrão.

No grupo II as pacientes 19* e 22* não respondiam a testes formais, obtendo, desta forma, um QI< 45.

Tabela 30: QI verbal, de execução e total - pontuação ponderada no WISC - grupo II

Nº Paciente	QI-V	QI-E	QI-T	INF	COMP	ARIT	SEM	NUM	C.FIG	A.FIG	CUB	A.OBJ	COD
13	86	89	86	7	7	7	15	3	7	10	8	7	10
17**	90	107	98	5	8	8	12	9	12	7	12	11	13
18	97	75	85	8	6	9	19	6	7	6	10	5	4
23*	47	<45	<45	7	3	4	4	6	9	4	6	8	4
TOTAL	320	271	269	27	24	28	50	24	35	27	36	31	31
X	80	90,33	89,66	6,75	6	7	12,5	6	8,75	6,75	9	7,75	7,75
S	22,46	16,04	7,23	1,26	2,16	2,16	6,35	2,45	2,36	2,5	2,58	2,5	4,5

QI-V: QI verbal; QI-E: qI de execução; QI- T: QI total; INF: informação; COMP: compreensão; ARIT: aritmética; SEM: semelhanças; NUM: números; C.FIG: completar figuras; A.FIG: arranjo de figuras; CUB: cubos; A.OBJ: armar objetos; COD: código; *: menor QI do grupo; **: maior QI do grupo; X: média; DP: desvio padrão.

Na avaliação pela Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC) os pacientes mais comprometidos foram o 8 (grupo I) e os pacientes 19, 22 e 23 (grupo II), todos com $QI < 45$. Os pacientes com melhor desempenho nessa avaliação foram o 5 (grupo I) e o 17 (grupo II).

As áreas mais comprometidas no WISC no grupo I foram a compreensão, o arranjo de figuras e a informação e, no grupo II, a compreensão, números e arranjo de figuras.

Tabela 31: QI verbal, de execução e total - pontuação ponderada no WAIS - grupo I

Nº Paciente	QI-V	QI-E	QI-T	INF	COMP	ARIT	SEM	NUM	SN	C.FIG	CUB	A.FIG	A.OBJ
6*	74	76	73	6	12	6	5	4	7	7	7	6	5
7**	109	113	111	12	17	14	16	10	9	11	12	9	15
10**	107	104	111	13	19	7	13	15	10	11	12	10	11
TOTAL	290	293	295	31	48	27	34	29	26	29	31	25	31
X	96,67	97,67	98,33	10,33	16	9	11,33	9,67	8,67	9,67	10,33	8,33	10,33
S	19,65	19,30	21,94	3,79	3,60	4,36	5,69	5,51	1,53	2,31	2,89	2,08	5,03

QI-V: QI verbal; QI-E: QI de execução; QI-T: QI total; INF: informação; COMP: compreensão; ARIT: aritmética; SEM: semelhanças; NUM: números; SN: símbolos numéricos; C.FIG: completar figuras; CUB: cubos; A.FIG: arranjo de figuras; A.OBJ: armar objetos; *: menor QI do grupo; **: maior QI do grupo; X: média; S: desvio padrão.

Tabela 32: QI verbal, de execução e total - pontuação ponderada no WAIS - grupo II

Nº Paciente	QI-V	QI-E	QI-T	INF	COMP	ARIT	SEM	NUM	SN	C.FIG	CUB	A.FIG	A.OBJ
20**	79	71	74	7	10	7	10	6	5	7	5	6	4
24*	71	63	65	5	6	7	7	6	3	6	4	5	3
TOTAL	150	134	139	12	16	14	17	12	8	13	9	11	7
X	75	67	69,5	6	8	7	8,5	6	4	6,5	4,5	5,5	3,5
S	5,66	5,66	6,36	1,41	2,83	0	2,12	0	1,41	0,71	0,71	0,71	0,71

QI-V: QI verbal; QI-E: QI de execução; QI-T: QI total; INF: informação; COMP: compreensão; ARIT: aritmética; SEM: semelhanças; NUM: números; SN: símbolos numéricos; C.FIG: completar figuras; CUB: cubos; A.FIG: arranjo de figuras; A.OBJ: armar objetos; *: menor QI do grupo; **: maior QI do grupo; X: média; S: desvio padrão.

No WAIS os pacientes mais comprometidos foram o 6 (grupo I) e o paciente 24 (grupo II). Os pacientes com melhor desempenho nessa avaliação foram o 7 e o 10 (grupo I) e o 20 (grupo II).

No grupo I apenas o paciente 6 apresentou-se com desempenho inferior à média da população normal que é aproximadamente 10 em cada prova, em especial nas provas de número, semelhanças e arranjo de objetos. No grupo II ambos os pacientes apresentam provas abaixo da média populacional, sendo as áreas mais comprometidas o arranjo de objetos, cubos e símbolos numéricos.

Na tabela 33 pode-se observar a frequência do QI nos grupos I e II e, nas tabelas 34 e 35, a análise estatística do WISC e do WAIS.

Tabela 33: Frequência do QI dos grupos I (n=10) e II (n=8).

QIT	Nº de Pacientes		peF
	GRUPO I	GRUPO II	
Normal brilhante (110-119)	2	0	0,48
Normal (terço médio) (90-109)	2	1	1
Normal lento (80-89)	1	2	1
Fronteiriço (70-79)	3	1	0,59
Deficiência mental (69 ou menos)	2	4	0,64

PeF: teste exato de Fisher.

Tabela 34: Análise estatística do WISC. Grupo I (n=7) e Grupo II (n=4)

AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DO WISC						
	Grupos	X	S ²	F	T	p
QIV	GRUPO I	75,5	164,86	3,05	-0,36	p>0,05
	GRUPO II	80	504,9			
INF	GRUPO I	6	4,66	2,95	-0,73	p>0,05
	GRUPO II	6,75	1,58			
COMP	GRUPO I	4	5,66	1,21	-1,42	p>0,05
	GRUPO II	6	4,66			
ARIT	GRUPO I	5,86	9,12	1,95	-0,95	p>0,05
	GRUPO II	7	4,66			
SEM	GRUPO I	8,71	13,54	2,98	-1,07	p>0,05
	GRUPO II	12,5	40,32			
NUM	GRUPO I	6,14	11,15	1,86	0,13	p>0,05
	GRUPO II	6	6			
C.FIG	GRUPO I	6,29	13,24	2,38	-1,92	p>0,05
	GRUPO II	8,75	5,56			
A.FIG	GRUPO I	5,86	16,16	2,58	-0,45	p>0,05
	GRUPO II	6,75	6,25			
CUB	GRUPO I	6,71	12,6	1,89	-1,23	p>0,05
	GRUPO II	9	6,65			
A.OBJ	GRUPO I	7,29	15,92	2,54	-0,23	p>0,05
	GRUPO II	7,75	6,25			
COD	GRUPO I	7,29	29,92	1,47	-0,15	p>0,05
	GRUPO II	7,75	20,25			

QI-V: QI verbal; QI-E: qi de execução; QI- T: QI total; INF: informação; COMP: compreensão; ARIT: aritmética; SEM: semelhanças; NUM: números; C.FIG: completar figuras; A.FIG: arranjo de figuras; CUB: cubos; A.OBJ: armar objetos; COD: código; X: média; S²: variância; F; razão entre variâncias, T: teste t de "Student".

Como não foi observado diferença estatística entre os dois grupos com relação ao WISC, ou seja, podemos aceitar a hipótese nula, foram somados os valores dos dois grupos com relação ao QIT* e comparado com um grupo controle de 11 pacientes, da literatura, sem alterações ao exame neurológico. (CIASCA, 1994), cuja média do QIT foi 101 e cujo desvio padrão foi 9,9. Assim, obtivemos um teste $t = 2,43$ ($p < 0,05$).

Tabela 35: Análise estatística do WAIS. Grupo I (n=3) grupo II (n=2)

AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DO WAIS							
	Grupo	X	S ²	F	T	p	
QIV*	GRUPO I	96,66	386,12	12,1	5,65	p<0,05	
	GRUPO II	75	31,9				
QIE*	GRUPO I	97,66	372,1	11,66	2,59	p<0,05	
	GRUPO II	67	31,9				
QIT	GRUPO I	98,33	480,92	11,89	2,14	p>0,05	
	GRUPO II	69,5	40,44				
INF	GRUPO I	10,33	13,83	6,98	1	p>0,05	
	GRUPO II	6	1,98				
COMP*	GRUPO I	16	12,96	1,62	2,77	p<0,05	
	GRUPO II	8	8				
ARIT	GRUPO I	9	19	0	0,79	p>0,05	
	GRUPO II	7	0				
SEM	GRUPO I	11,33	32,37	7,2	0,78	p>0,05	
	GRUPO II	8,5	4,49				
NUM	GRUPO I	9,67	30,25	0	1,15	p>0,05	
	GRUPO II	6	0				
SN*	GRUPO I	8,67	2,34	1,17	3,51	p<0,05	
	GRUPO II	4	1,99				
C.FIG	GRUPO I	9,67	5,33	10,66	3,17	p>0,05	
	GRUPO II	6,5	0,5				
CUB*	GRUPO I	10,33	8,35	16,7	3,35	p<0,05	
	GRUPO II	4,5	0,5				
A.FIG	GRUPO I	8,33	25,3	50,6	0,96	p>0,05	
	GRUPO II	5,5	0,5				
A.OBJ	GRUPO I	10,33	25,3	50,6	2,31	p>0,05	
	GRUPO II	3,5	0,5				

QI-V: QI verbal; QI-E: QI de execução; QI- T: QI total; INF: informação; COMP: compreensão; ARIT: aritmética; SEM: semelhanças; NUM: números; SN: símbolos numéricos; C.FIG: completar figuras; CUB: cubos; A.FIG: arranjo de figuras; A.OBJ: armar objetos; X: média; S²: variância; F; razão entre variâncias, T: teste t de "Student".

6.4. Avaliação Neurorradiológica

Os resultados da avaliação neurorradiológica dos pacientes podem ser observados nos gráficos e quadros abaixo e, de maneira individual nos quadros do anexo I. Fotos dos exames de Rx de crânio, TCC e RNM de cada paciente, podem ser observadas no anexo 3.

Gráfico 1:

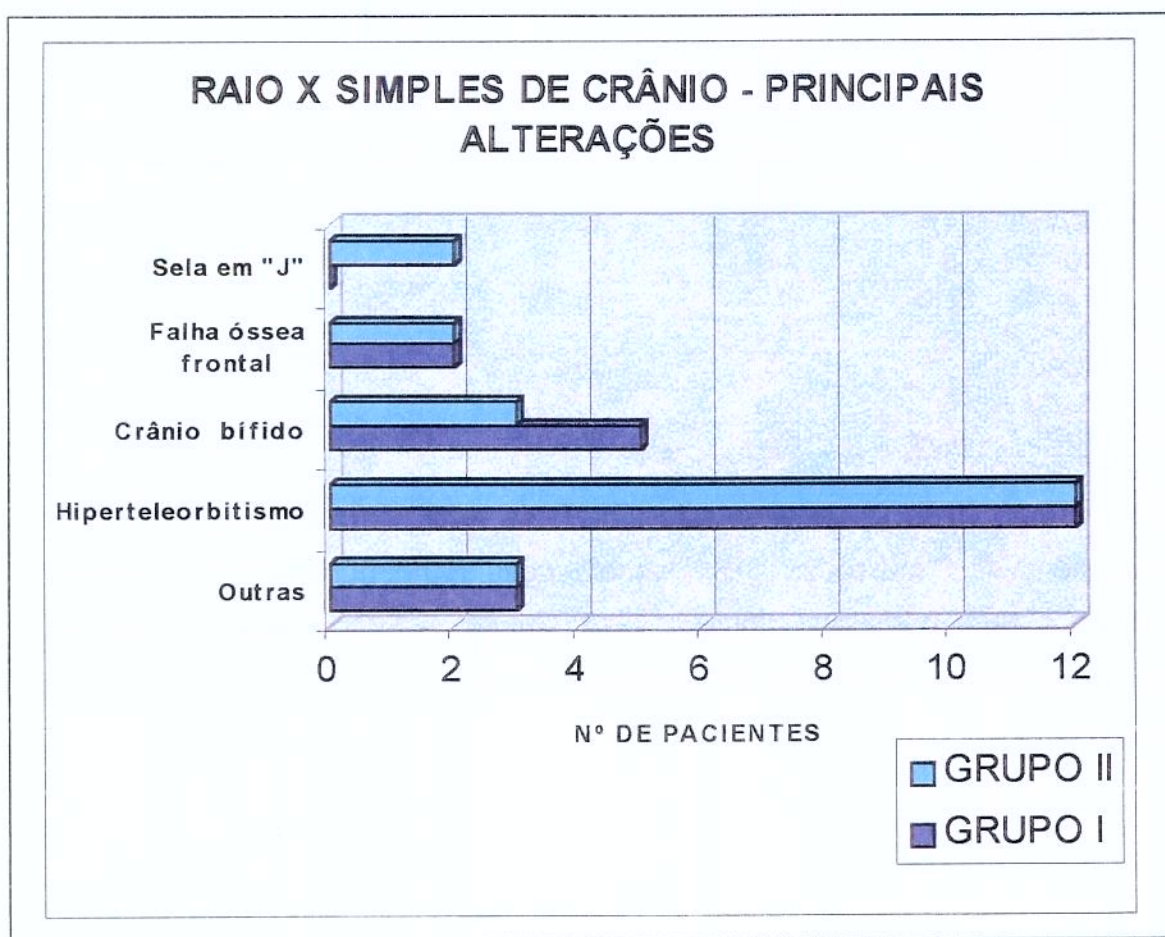


Tabela 36: Frequência de alterações na avaliação radiológica simples nos grupos I (n=12) e II (n=12)

RX- Anál. Estatística	GRUPO I	GRUPO II	peF	x ² c	p
Hiperteleorbitismo	12	12	/	/	/
Crânio bífido	5	3	/	0,19	0,66
Falha óssea frontal	2	2	1	/	/
Sela em "J"	0	2	0,48	/	/

PeF: teste exato de Fisher; x²c: chi-quadrado corrigido

Gráfico 2:

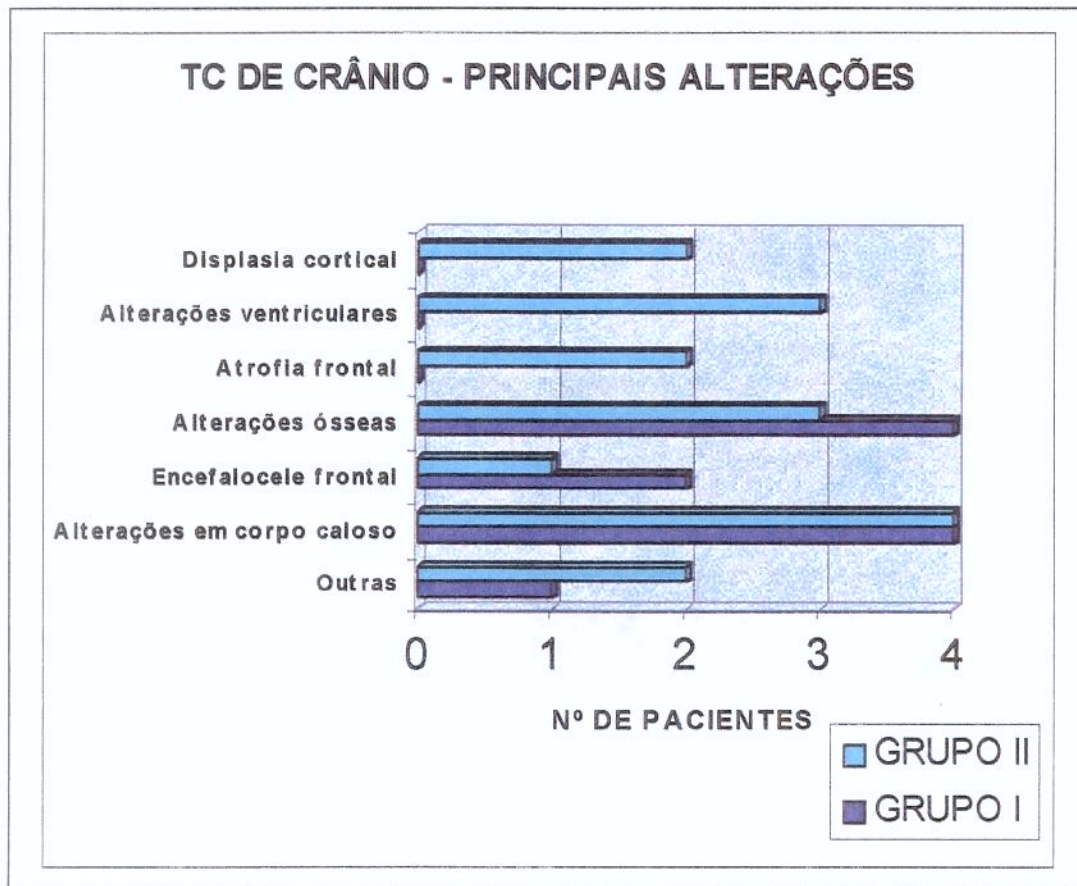


Tabela 37: Frequência de alterações na avaliação tomográfica nos grupos I (n=11) e II (n=10)

TCC- Anál. Estatística	GRUPO I	GRUPO II	peF
Alterações em corpo caloso	4	4	1
Encefalocele frontal	2	1	1
Alterações ósseas	4	3	1
Atrofia frontal	0	2	0,21
Alterações ventriculares	0	3	0,09
Displasia cortical	0	2	0,21

PeF: teste exato de Fisher

Gráfico 3:

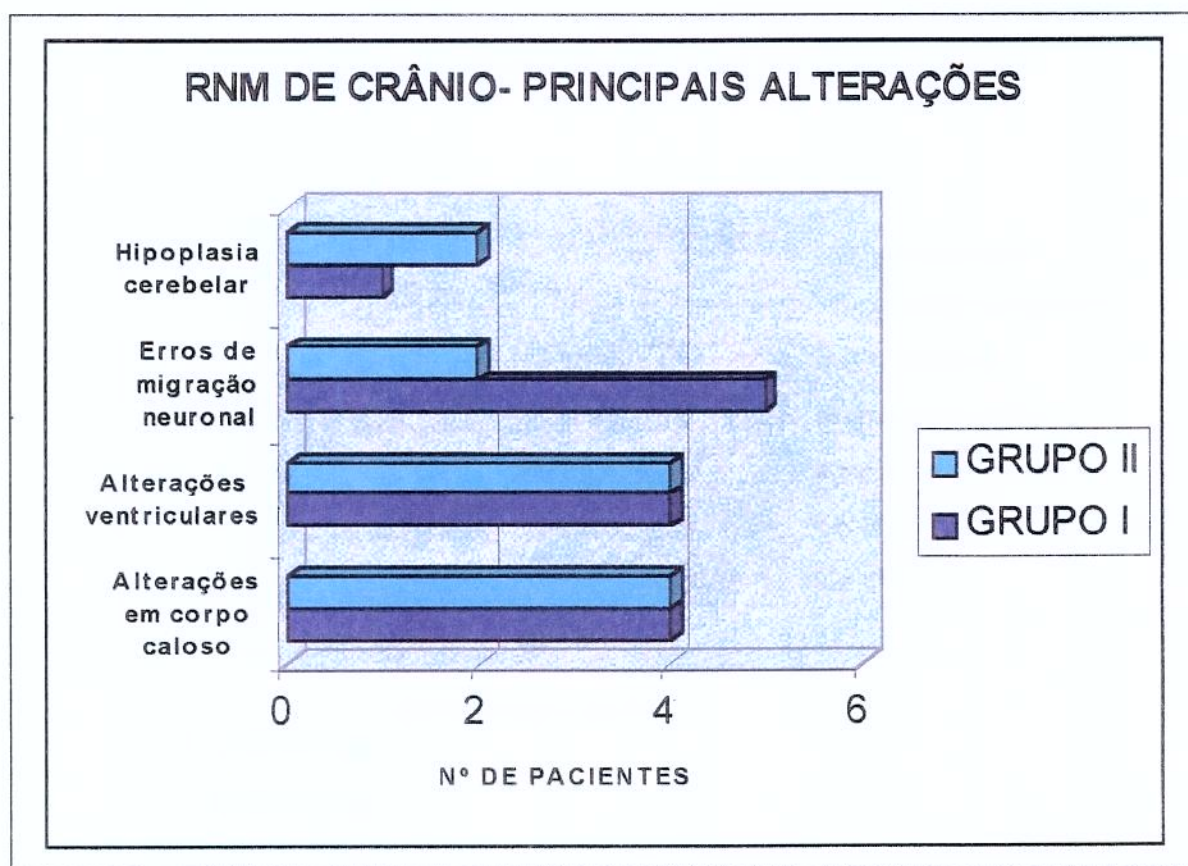


Tabela 38: Freqüência de alterações na avaliação radiológica por ressonância nuclear magnética nos grupos I (n=8) e II (n=10)

RNM -Anál. Estatística	GRUPO I	GRUPO II	peF
Alterações em corpo caloso	4	4	1
Alterações ventriculares	4	4	1
Erros de migração	5	2	0,14
Hipoplasia cerebelar	1	2	1

PeF: teste exato de Fisher.

6.5. Análise angular de Corpo Caloso e Avaliação do Vermis Cerebelar

Nos pacientes que realizaram Ressonância Nuclear Magnética (RNM), foram calculados a angulação de corpo caloso (CC) (GABRIELLI e cols., 1993) e a medida do vermis cerebelar (ABDALA, 1998). Os pacientes que realizaram RM e não se encontram nessa análise são aqueles com agenesia ou disgenesia importante de corpo caloso, impedindo a análise angular dessa estrutura.

Análise do Corpo caloso

A avaliação dos ângulos de implantação do corpo caloso podem ser observados nas tabelas 39 e 40 e nos gráficos 4 a 8. A análise estatística dos dados encontra-se nas tabelas 41 e 42.

Tabela 39: Avaliação angular do corpo caloso no Grupo I

Ângulos	Nº do paciente						X	DP
	2	3	6	8	11	12		
ÂNGULO α	53	66	74	48	66	50	58,2	11,27
ÂNGULO β	74	53	44	57	57	53	57	10,88
ÂNGULO γ	53	62	59	75	67	77	66,2	10,26
ÂNGULO δ	130	140	118	153	129	142	134,4	13,43
ÂNGULO ε	102	103	120	110	119	115	113,2	7,39

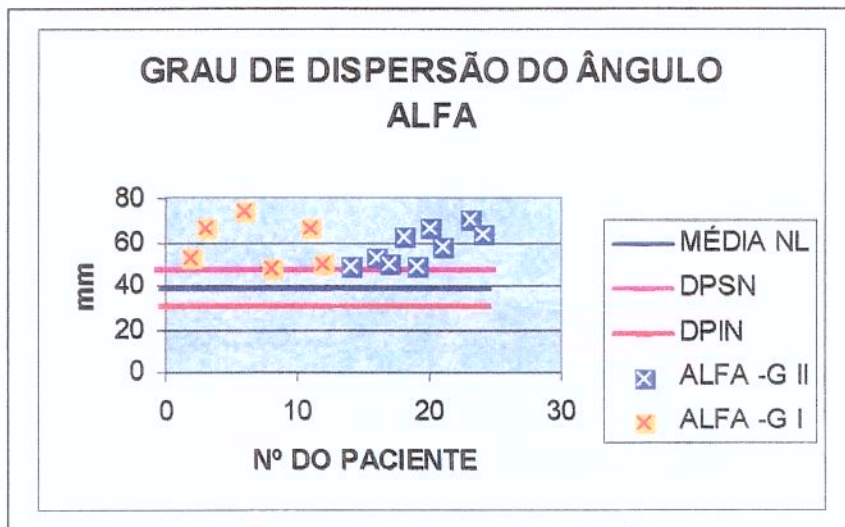
X: média; DP: desvio padrão

Tabela 40: Avaliação angular do corpo caloso no Grupo II

Ângulos	Nº do paciente										X	DP
	14	16	17	18	19	20	21	23	24			
ÂNGULO α	53	53	50	53	49	50	58	70	63		55,44	7,02
ÂNGULO β	54	61	45	61	60	59	36	55	41		52,44	9,43
ÂNGULO γ	73	66	85	66	72	70	88	56	76		72,44	9,82
ÂNGULO δ	129	129	150	129	126	136	135	133	135		133,55	7,07
ÂNGULO ε	117	117	116	117	125	113	133	103	122		118,11	8,26

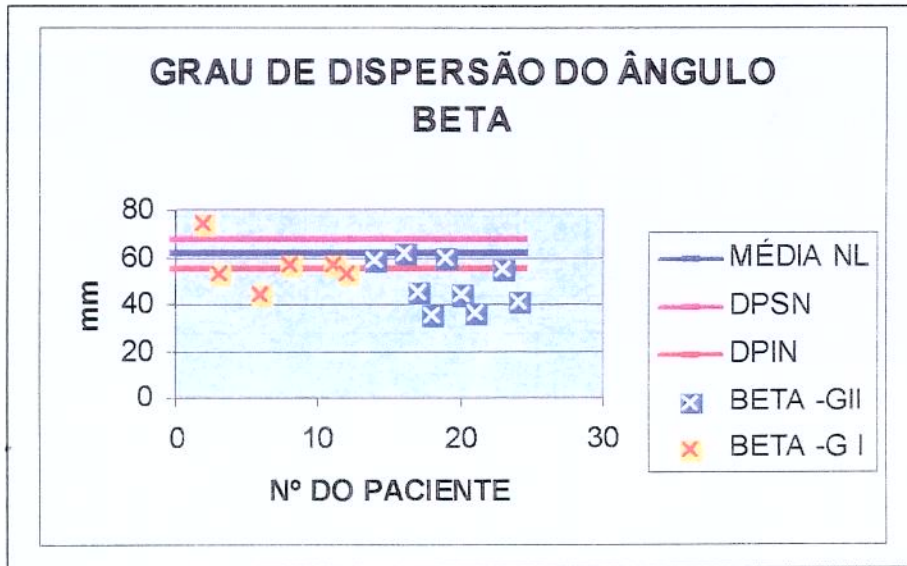
X: média; DP: desvio padrão

Gráfico 4:



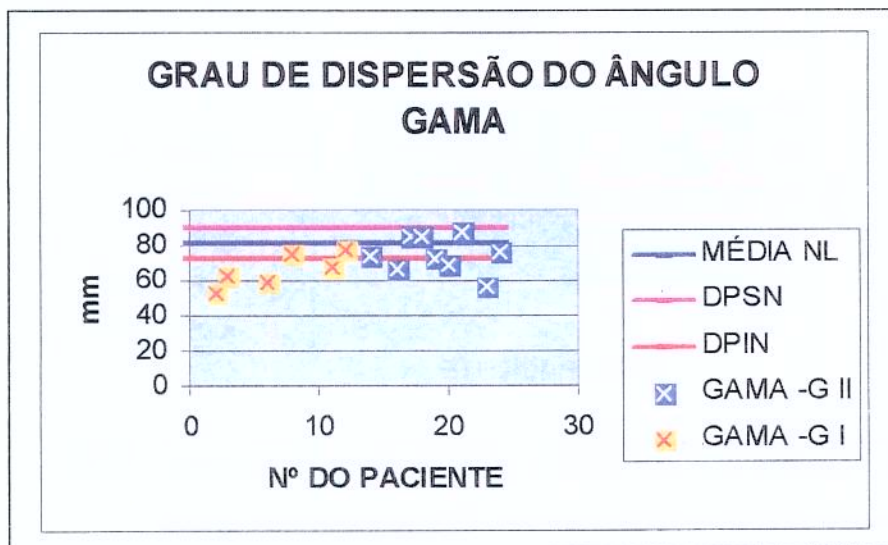
NL: normal; DPSN: desvio padrão superior normal; DPIN: desvio padrão inferior normal; GII: grupo II; GI: grupo I

Gráfico 5:



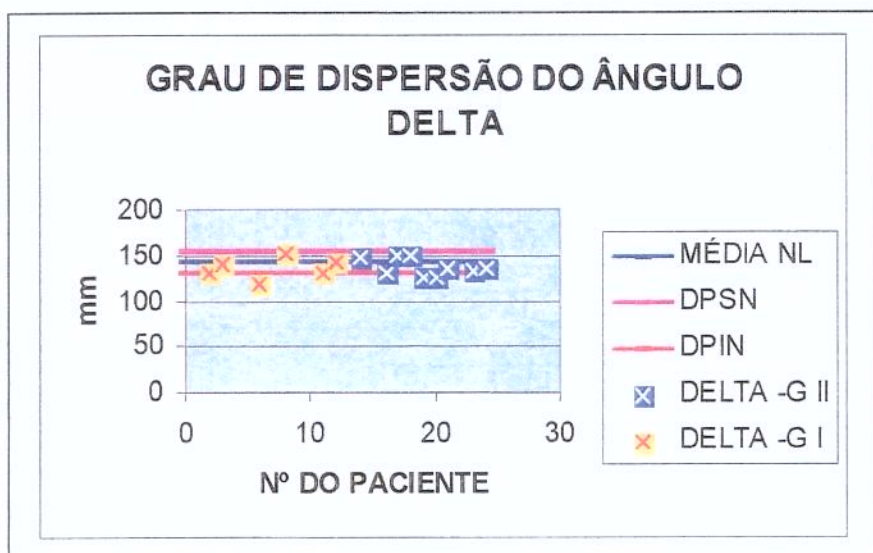
NL: normal; DPSN: desvio padrão superior normal; DPIN: desvio padrão inferior normal; GII: grupo II; GI: grupo I

Gráfico 6:



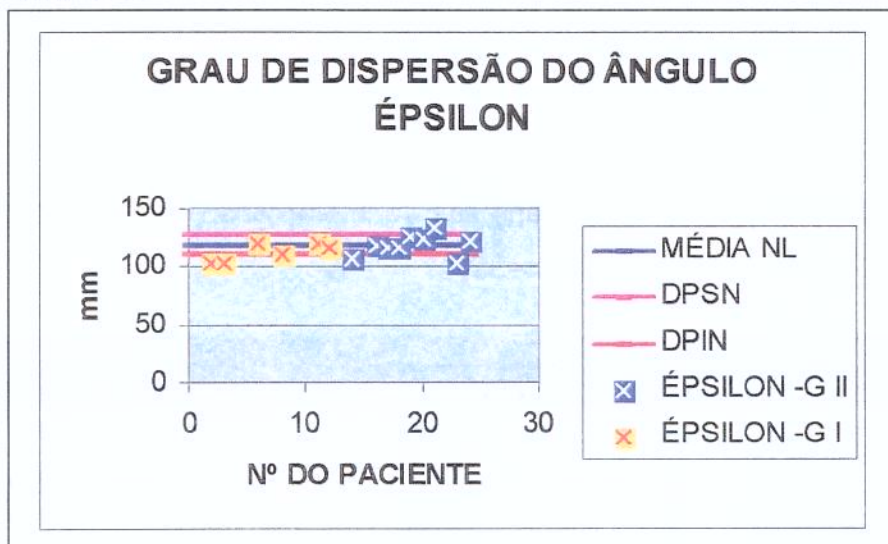
NL: normal; DPSN: desvio padrão superior normal; DPIN: desvio padrão inferior normal; GII: grupo II; GI: grupo I

Gráfico 7:



NL: normal; DPSN: desvio padrão superior normal; DPIN: desvio padrão inferior normal; GII: grupo II; GI: grupo I

Gráfico 8:



NL: normal; DPSN: desvio padrão superior normal; DPIN: desvio padrão inferior normal; GII: grupo II; GI: grupo I

Tabela 41: Teste T de “Student” dos ângulos de implantação do corpo caloso

AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DA ANGULAÇÃO DO C. CALOSO						
Ângulos	Grupos	X	S ²	F	T	p
Alfa	GRUPO I	59,5	111,9	1,79	0,32	p>0,05
	GRUPO II	57,8	62,41			
Beta	GRUPO I	56,33	97,41	0,89	1,40	p>0,05
	GRUPO II	48,4	108,58			
Gama	GRUPO I	65,5	87,04	0,81	1,66	p>0,05
	GRUPO II	74,56	107,12			
Delta	GRUPO I	135,33	149,57	1,66	0,2	p>0,05
	GRUPO II	136,56	90,25			
Épsilon	GRUPO I	111,5	61,15	0,69	1,33	p>0,05
	GRUPO II	117,9	88,55			

X: média; S²: variância; F; razão entre variâncias, T: teste t de “Student”

Como a avaliação neurorradiológica da implantação do corpo caloso não mostrou diferenças entre os grupos I e II, foi considerada correta a hipótese nula e, a partir daí, comparou-se o resultado da soma dos dois grupos (n=14) com o grupo controle de GABRIELLI e cols. (1993), (n=35). Os pacientes com DFN foram denominados Grupo A e o controle, grupo D. O resultado da avaliação pelo teste T de “Student” pode ser observada na tabela 42.

Tabela 42: Teste T de “Student” dos ângulos de implantação do corpo caloso entre os grupos A (n=13) e B (n=35)

AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DA ANGULAÇÃO DO CORPO CALOSO						
Ângulos	Grupos	X	S ²	F	T	p
Alfa*	GRUPO A	58,46	76,38	7,21		p<0,001
	GRUPO D	38,4	66,74			
Beta*	GRUPO A	51,6	112,78	3,01		p<0,01
	GRUPO D	61	40,96			
Gama*	GRUPO A	70,57	113,42	3,15		p<0,01
	GRUPO D	81	79,21			
Delta	GRUPO A	136,06	105,26	1,96		p>0,05
	GRUPO D	142,8	133,4			
Épsilon	GRUPO A	115,33	82,92	1,11		p>0,05
	GRUPO D	118,5	65,12			

X: média; S²: variância; F; razão entre variâncias, T: teste t de “Student”

Avaliação do Vermis Cerebelar

A avaliação do vermis cerebelar foi calculada como parâmetro indireto da Distância Fastigium–Occipital (DFO), que seria a distância em mm do fastígium à tábua óssea interna do osso occipital. Os resultados podem ser observados na tabela 43 e gráfico 9.

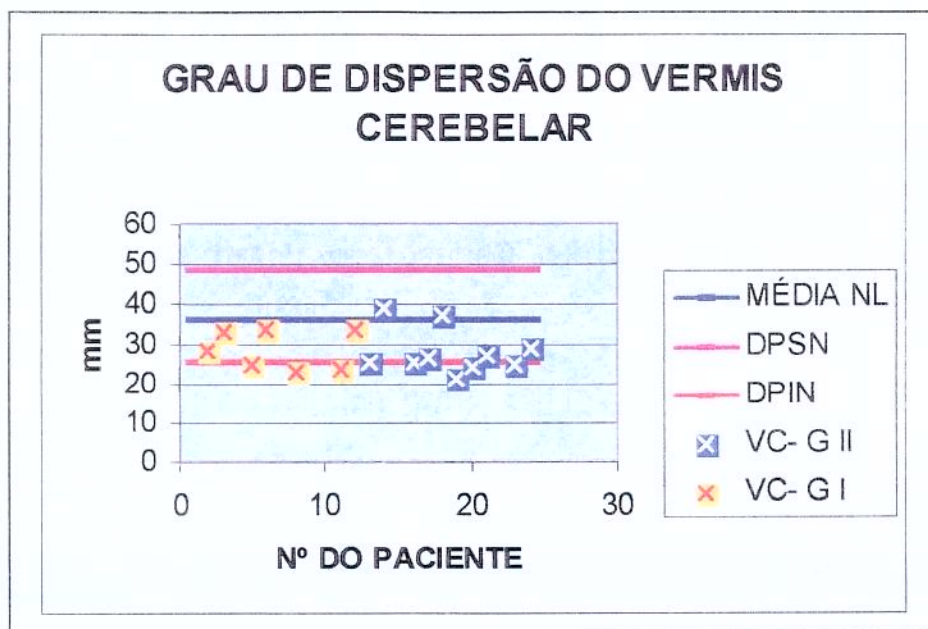
Tabela 43 : Comparação da medida do do vermis cerebelar entre os Grupos I e II

Nº do paciente	VC- G I	Nº do paciente	VC- G II
2	28,05	13	25,5
3	33	14	38,8
5	25	16	25,53
6	33,3	17	26,25
8	22,72	18	36,9
11	23,5	19	21,42
12	33,3	20	24,1
		21	27,2
		23	25
		24	28,57
X	25,78	X	27,92
DP	8,9	DP	5,57

VC-G I: vermis cerebelar do grupo I; VC–G II: vermis cerebelar do grupo II; X: média; DP: desvio padrão.

Comparando as médias da DFO pelo teste T de “Student” obtemos ($t=0,56$; $p>0,05$). Considerando verdadeira a hipótese nula e comparando o resultado da média da soma dos grupos ($n=17$) com o grupo controle normal de ABDALA (1998) ($n=201$), cuja média da DFO foi 35,57, com desvio padrão de 12,16. Obtivemos assim um $t= 5,1$ ($p<0,001$).

Gráfico 9:



NL: normal; DPSN: desvio padrão superior normal; DPIN: desvio padrão inferior normal; VC: vermis cerebelar; GII: grupo II; GI: grupo I

Utilizando os sinais clínicos faciais, de SNC e outros sinais *major*, foi construída a tabela 44, visando caracterizar a época provável de dano embriológico nesses pacientes.

Tabela 44: Período de provável comprometimento embriológico dos pacientes, a partir das alterações apresentadas

Nº do paciente	Face (Sem)	SNC (Sem)	Nº do paciente	Face (Sem)	SNC (Sem)	Outros sinais major
1	5ª a 15ª	5ª a 6ª	13	5ª a 6ª	5ª a 20ª	5ª a 8ª
2	5ª a 7ª	/	14	5ª a 6ª	/	4ª a 5ª
3	5ª a 15ª	4ª	15	5ª a 14ª	8ª a 16ª	6ª
4	5ª a 6ª	8ª a 16ª	16	5ª a 6ª	8ª a 20ª	7ª a 9ª
5	5ª a 15ª	5ª a 20ª	17	5ª a 6ª	5ª a 8ª	7ª a 8ª
6	5ª a 6ª	4ª	18	5ª a 15ª	4ª a 9ª	/
7	5ª a 7ª	/	19	5ª a 6ª	5ª a 16ª	4ª
8	5ª a 15ª	5ª a 20ª	20	5ª a 6ª	7ª a 10ª	11ª a 12ª
9	5ª a 15ª	5ª a 6ª	21	5ª a 6ª	/	6ª a 12ª
10	5ª a 6ª	4ª a 6ª	22	5ª a 6ª	4ª a 20ª	6ª a 12ª
11	5ª a 15ª	5ª a 20ª	23	5ª a 14ª	8ª a 16ª	/
12	5ª a 6ª	/	24	5ª a 14ª	7ª a 10ª	4ª

Sem: nº de semanas de gestação, /: ausência de comprometimento

DISCUSSÃO

7. Discussão

A DFN é um quadro extremamente raro, o que dificulta o estudo de uma casuística grande por um único autor. Assim, a maior parte dos casos refere-se a relatos isolados realizados por especialistas das mais diversas áreas, geralmente envolvidos no tratamento desses pacientes. Os estudos que envolvem uma casuística maior que 10 pacientes são escassos, o que limita o conhecimento real do quadro e a delimitação de todos os seus aspectos clínicos.

Existem poucas informações a respeito das alterações neurológicas apresentadas por pacientes com DFN. A maior parte dos estudos realizados, até o presente momento, procurava focar os aspectos neurorradiológicos do quadro (PASCUAL-CASTROVIEJO e cols., 1985; NAIDICH e cols., 1988; GUION-ALMEIDA, 1991; LOPES, 1997), por meio da tomografia computadorizada de crânio. Esses trabalhos demonstraram várias alterações como lipoma de corpo caloso, calcificação e disgenesia de corpo caloso, assimetria encefálica, encefalocelos, entre outras. Porém, devido a raridade do quadro, ou disponibilidade de recursos, nenhum destes estudos avaliou vários pacientes utilizando-se da técnica de RNM.

Algo que se destaca na avaliação de pacientes com DFN é a sua heterogeneidade clínica, relatada desde a primeira descrição do quadro (DEMYER, 1967). Assim, pode-se encontrar o quadro de forma isolada, sendo considerado nesse caso um defeito de campo de desenvolvimento (TORIELLO e cols., 1986; SEDANO & GORLIN, 1998; GUION-ALMEIDA, 1991; LOPES, 1995) ou associado a quadros sindrômicos definidos na literatura ou a quadros de anomalias congênitas múltiplas (GUION-ALMEIDA, 1991; LOPES, 1997).

No presente estudo foram avaliados 24 pacientes portadores de DFN, acompanhados em serviços de referência em genética clínica. Foram excluídos desta casuística os pacientes portadores de quadros sindrômicos bem definidos

em literatura. Os casos foram ainda separados em dois grupos: isolados e associados a anomalias congênitas múltiplas, devido a possível etiologia diferente entre eles e, de modo a permitir uma melhor caracterização das peculiaridades dos quadros clínicos. O único estudo realizado anteriormente seguindo estas características foi o de LOPES (1997).

A casuística foi avaliada pessoalmente pelo autor e pelos outros profissionais envolvidos nesse projeto.

Com relação a razão de sexo obtivemos no grupo I uma razão de sexo de 0,71 (5M:7F), o que não difere dos dados encontrados por LOPES (1997) de 0,72 para os casos isolados. No grupo 2 a razão de sexo foi de 0,33 (3M:9F).

Nos casos isolados, o coeficiente de endocruzamento da amostra é menor que o calculado por PILOTTO, MAGNA & BEIGUELMAN (1993) para a população brasileira (0,001) e não difere significativamente da razão de sexo apontada pelo IBGE (1991) de 0,67(M:F). Tais valores diferem dos dados apontados no trabalho de GUION-ALMEIDA (1991) cuja razão de sexo é de 1:1. Essa diferença provavelmente deve-se ao fato de que a análise dessa casuística foi realizada em conjunto (casos isolados e sindrômicos). Em relação ao grupo II observamos um predomínio do sexo feminino, maior do que o apontado pelo IBGE para a população brasileira e também diferente das casuísticas citadas anteriormente.

Com relação à cor (branco e não brancos) não observou-se diferença significativa entre os dois grupos (7:5) no grupo I e (6:6) no grupo II.

Em relação à média de idade materna e paterna por ocasião da concepção, no grupo I a idade materna média foi de 27,3 e a paterna, de 31,3. No grupo II a idade materna média foi de 27,4 e a paterna, de 31,2.

Tais dados não diferem dos apresentados pelo IBGE e pelo trabalho de PILOTTO e cols. (1993) sobre a média de idade de concepção da população brasileira (materna de 25,49 anos com desvio padrão=6,43 e a paterna de 30,20

anos com desvio padrão=8,67). O estudo de LOPES (1997) aponta, em relação a DFN isolada, uma média de idade materna de 28,5 e paterna de 30 e, nos quadros DFN associados a ACM, uma média de idade materna de 24 e paterna de 27,8, o que se encontra um pouco abaixo da média aqui apresentada.

Esses dados também estão de acordo com o estudo de GUION-ALMEIDA (1991) com média de idade materna de 26,43 e paterna de 28,64 e um pouco abaixo da média Norte-Americana (materna de 30,86 e paterna de 45,67), realizada por GUION-ALMEIDA (1991) a partir dos trabalhos de SEDANO e cols. (1970); MEINECKE & BLUNCK (1989); FONTAINE e cols. (1983); DE MOOR, BARUCH & HUMAN (1987) e TEMPLE e cols. (1990).

Sobre os antecedentes familiares chama atenção em ambos os grupos a presença de outras alterações em linha média em familiares até a 3ª geração, como fenda palatina e lábio leporino, com etiologia multifatorial em sua maioria. Os outros antecedentes familiares mais freqüentes foram a epilepsia e a diabetes. Não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Com relação aos antecedentes gestacionais, 2/3 em cada grupo tiveram antecedentes gestacionais importantes (trauma abdominal, mioma, hemorragia, gravidez gemelar, medicações). Esse fato vem reforçar que alguns quadros possam ter um fator ambiental envolvido. Na presente casuística observamos o caso do paciente 18 provocado por uso de dicumarínico na gestação. Esse grupo de drogas anticoagulantes é, sabidamente, causador de falhas em linha média nasal (SULIK, COOK & WEBSTER, 1988). Existem vários trabalhos experimentais utilizando agentes farmacológicos em cobaias com obtenção de fendas em LM (DEMYER, 1965; GIROUD, MARTINET & DELUCHAT, 1969; TASSINARI & LONG, 1982; BURK & SADLER, 1983; DARAB e cols., 1987). Nesses casos a DFN não seria uma malformação, e sim, decorrente a uma disrupção (secundária a interposição de fatores ambientais sobre um embrião normal) (LOPES, 1997), ilustrando a heterogeneidade dessa condição clínica.

Entre os antecedentes neonatais, o que mais chama a atenção é a presença de hipotonia congênita, ocorrendo em aproximadamente 1/3 dos casos em ambos os grupos.

A avaliação dismorfológica da face revelou valores semelhantes aos descritos por LOPES (1997) para o grupo I. Neste estudo os grupos I e II apresentaram uma diferença significativa entre eles. O arcabouço oral está comprometido em ambos, de modo diferente.

No grupo I predomina a fissura de palato (6/12), sugerindo comprometimento na fusão dos processos nasais mediais e de outros segmentos medianos da face, dos quais fazem parte a lâmina lábio-gengival, o palato primário e o palato secundário.

No grupo II predomina o palato alto (9/12), sugerindo que a fusão dos processos medianos foi completada parcialmente, resultando, porém em alteração no arcabouço oral.

Tomando como base o modelo de múltiplos "sítios de fechamento" de VAN ALLEN e cols. (1993) pode-se supor que no grupo I se observa, predominantemente, o comprometimento de todo o sítio 3 (LM facial), enquanto no grupo II predominaria o comprometimento da porção supero-medial desse sítio.

Em relação aos sinais extra faciais, os sinais *minor* foram encontrados em ambos os grupos, porém sem diferença significativa. Os sinais *major*, como o aumento da distância ânus-intróito-vaginal só ocorreram no grupo II.

A posição ânus - seio urogenital está definida por volta da 7ª semana de vida embrionária, esse período é muito próximo ao da formação dos primórdios do processo frontonasal (5ª a 6ª semanas). Esse dado sugere que poderia haver efeito gênico quer multifatorial, quer monogênico com efeito pleotrópico, nos quadros onde ocorrem essas anomalias *major* (grupo II).

A avaliação cariotípica, demonstrou, no grupo II 3 indivíduos com aberração cromossômica: o paciente 15 [46,XX, inv (9)], o paciente 23 [46,XX/47,XX,+mar] e o paciente 24 [46,XY, add(22)(p13)]. A inversão do cromossomo 9 é considerada um polimorfismo (THERMAN & SUSMAN, 1996) e as outras 2 outras alterações não puderam ser completamente elucidadas. A descrição de aberrações cromossômicas associadas a DFN é extremamente rara (LOPES,1995); porém existem algumas descrições de caso onde essas foram detectadas: DFN e trissomia parcial 2q (GORLIN, COHEN & LEVIN, 1990), DFN e cariótipo [46,XX,t(15,22)(q22;q13)] (FRYANS, KLECCZKOWSKA & VAN DEN BERGHE, 1993), DFN associada a anomalias congênitas múltiplas [46,XX,-7,+der(7),t(2,7)(q31;q36)] (CHEN, 1994). Em 1995 STEVENS & QUMSIYEH descreveram uma criança portadora de anomalias congênitas múltiplas associado a DFN com cariótipo [46, XY, t(7;3) 93;11) (7pter→ 7q21.3::3q27→ 3qter;3pter→ 3q23::11q21→ 11qter; 11pter→ 11q21::3q23→ 3q27::7q21.3→ 7qter]. Isso só foi possível devido as novas técnicas de hibridização *in situ*. STRATTON & PAYNE (1997) descreveram um paciente com DFN, tetralogia de Fallot e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. A análise cromossômica com FISH demonstrou uma deleção submicroscópica em 22q11. Possivelmente, a utilização de técnicas de alta resolução possa determinar uma etiologia cromossômica em alguns casos.

A avaliação neurológica dos pacientes revelou que o grau de comprometimento foi similar em ambos os grupos, sugerindo que as alterações encontradas poderiam ser decorrentes de alterações dos primórdios embriológicos que originariam a face e o SNC, independentemente da sua etiologia.

O exame neurológico tradicional (ENT) utiliza técnica semiológica voltada à detecção de alterações neurológicas *major* ou síndromes neurológicas, com valor preditivo de localização. Este exame, pode ainda detectar alterações sem valor preditivo (sinais neurológicos *minor*), considerados como indicadores de lesão inespecífica, que refletem disfunção em áreas como função sensorial

integrativa, organização de tarefas motoras complexas e coordenação (KEENAM e cols., 1997).

MIKKELSEN e cols. (1982) e VITIELLO e cols. (1989) consideram os sinais menores na infância, como marcadores de imaturidade do neurodesenvolvimento e, que seriam diretamente relacionados com a idade. Outros autores, como HERTZIG (1982) e SHAFFER, SCHONFELD & O'CONNOR (1985), sugerem que alterações nesses sinais *minor* podem provocar uma execução motora pobre no futuro.

O exame neurológico evolutivo (ENE) foi criado com o objetivo de avaliar melhor os sinais *minor* e oferecer um padrão evolutivo de desenvolvimento para a avaliação do pré escolar (LEFÈVRE, 1972).

A comparação dos grupos (I e II) não evidenciou diferenças significativas entre os mesmos, porém, é possível visualizar a presença de várias alterações neurológicas, cuja importância só poderia ser mensurada quando comparada à população normal.

Foram observadas alterações na forma do crânio em todos os pacientes com DFN, sendo as mais frequentes a dolicocefalia, a falha óssea em LM frontal e a fronte abaulada, observou-se, ainda, occipital plano proeminência bitemporal e braquicefalia, todas significativas ($p < 0,05$) quando comparados à população normal.

A embriogênese do crânio revela que este pode ser dividido em duas porções o *neurocrânio* (do qual o cérebro é desenvolvido) e o *viscerocrânio* (relacionado à formação dos ossos faciais), ambos intrinsecamente relacionados. O primeiro pode ser ainda dividido em *neurocrânio membranoso* (ossificação direta) e *condrocrânio* (ossificação endocondral). Existem, no *condrocrânio*, 4 áreas primárias (occipital, orbitotemporal, ótica e região etmoidal) (COHEN JR, 1986).

Muitos autores aceitam o conceito da matriz funcional, baseado nos estudos das displasias craniofaciais (VAN LIMBORGH, 1982). De acordo com este autor o crescimento e desenvolvimento do *condrocrânio* e do *desmocrânio* sofreria influência de: fatores genéticos intrínsecos, fatores epigênicos locais e gerais, fatores de desenvolvimento local (pressão, forças de tensão) e fatores de desenvolvimento geral.

As alterações encontradas nos pacientes com DFN poderiam ser relacionadas ao desenvolvimento do *condrocrânio*, possivelmente provocadas por mudanças nas forças de tensão.

Na avaliação do tono muscular, por meio das manobras de balanço passivo, movimentação passiva e palpação muscular, foi observado hipotonia em 100% dos pacientes com DFN (isolada ou associada a quadros de anomalias congênitas múltiplas). Quando comparado ao controle, obtemos um resultado extremamente significativo, com (peF= 0,000). Tal dado ainda não havia sido relatado em pacientes com DFN e, parece ser algo de extrema importância no quadro.

A hipotonia muscular leve foi o achado mais freqüente no trabalho de GONÇALVES e cols. (2000) com escolares normais e de CIASCA (1994) com crianças com dificuldades escolares, ocorrendo respectivamente em 9,67% e 58%.

Em relação a coordenação motora, alterações (dismetria, disdiadococinesia, tremor final e pinça incompleta) ocorreram em (17/24) 70,8% dos casos analisados e, quando comparadas ao grupo controle, são consideradas significativas ($p < 0,05$). CIASCA (1994) encontrou, em crianças com dificuldade de aprendizado associada a alterações neurológicas orgânicas, quadro de tremor final em 45,4% destas.

Na avaliação de nervos cranianos foram observadas alterações na mobilidade ocular, estrabismo, nistagmo, hipomímia facial e hipoacusia. Todas

estas variáveis mostram-se significativas quando comparadas com o grupo controle.

Com relação ao atraso na aquisição da fala foi observado em (8/24), 33,3% desta casuística, no exame atual e, quando se leva em conta esta queixa no desenvolvimento neuropsicomotor observa-se que ocorreu em (14/24), 58,3% dos pacientes. No grupo controle de escolares este dado ocorreu em 8,68% dos pacientes, revelando uma diferença significativa entre essas casuísticas. Quando se observa as variáveis em separado, há uma diferença significativa entre os dois grupos com relação a lalação e dislalia de troca. Utilizando a mesma técnica de avaliação, estudos com crianças apresentando dificuldade escolar (ROTTA, 1975), deficiência mental (GONÇALVES, 1984) e epilepsia (ELKIS, 1982) apontam comprometimento da fala em, respectivamente, 4%; 33,1% e 52%. Segundo BACHIEGA (1979) crianças sem alterações neurológicas, aos 7 anos, não devem apresentar atraso na fala.

GIACHETTI (1996) em um grupo de 19 pacientes com DFN entre casos isolados e associados a anomalias congênitas múltiplas, encontrou 10,5% de pacientes com atraso na fala. Segundo a autora estes pacientes apresentam principalmente dificuldade relacionada à funcionalidade da comunicação oral (dificuldade para se comunicar ou utilizar a fala, dificuldade de relatar fatos e descrever objetos). Tal fato, ocorreria, segundo a mesma, devido a alterações estruturais no corpo caloso (agenesia / disgenesia), o que dificultaria o processo de comunicação.

Nos pacientes do presente estudo, a avaliação da Bateria Luria-Nebraska, do WISC e do WAIS, no que se referem as provas de linguagem, detectou-se 11 pacientes com alterações consideráveis nessas provas. Em 5, foi observado quadro de agenesia ou disgenesia de corpo caloso e em 6 não foi observado alteração nessa estrutura. Tendo em vista a discrepância entre os resultados deste estudo, ao ser comparado com o de GIACHETTI (1996). Pode-se sugerir que esse fato se deva ao pequeno número de pacientes sem alterações no corpo caloso na casuística dessa autora.

Alterações em corpo caloso ocorrem em inúmeras entidades geneticamente determinadas (S. Acrocalosal, S. de Aicardi, S. de Fryns, entre outras) (JONES, 1997). Algumas delas, de etiologia definida ou não, se acompanham do espectro da DFN (Displasia Óptico-Fronto-Nasal, Greig, Disostose Fronto-Facio-Nasal) (RICHIERI-COSTA e cols., 1985; GOLLOP & MASIERO, 1985; RICHIERI-COSTA e cols., 1992; FRYBURG, PERSING & LIN, 1993).

Ao corpo caloso são atribuídas funções como: Ligação inter-hemisférica (WITELSON, 1986; MACHADO, 1988; JEEVES, 1994); transferência de informação visual (LASSONDE, 1986; LASSONDE e cols., 1988); inibição da passagem de informação inter-hemisférica (LASSONDE, BRYDEN & DEMERS, 1990); auxílio na lateralização de funções corticais (linguagem, orientação corporal e espacial) (LENT & SCHMIDT, 1993; UZIEL e cols., 1996; LASSONDE, SAURWEIN & LEPORE, 1995; BEATON, 1997); cognição, memória e aprendizado da matemática (JEEVES, 1986; NJIOKIKTJIEN, 1994).

Alguns dos achados pesquisados em pacientes calosotomizados, indicam que a distinção entre os dois hemisférios com relação a linguagem e esquema corporal não são tão acentuadas como se presumia, anteriormente (LASSONDE e cols., 1995; TENG, 1998). Pacientes com alterações congênitas dessa estrutura sofrem um processo de adaptação da mesma (devido a plasticidade cerebral), bem maior que os pacientes submetidos a ressecção do corpo caloso.

SCHMIDT (1994) refere 4 tipos de mecanismos compensatórios que ocorrem na agenesia de corpo caloso: a representação bilateral de funções que são normalmente lateralizadas, a elaboração de mecanismos ipsilaterais, o aumento do uso de comissuras extra-calosais e estratégias comportamentais (aprendizado e estimulação).

Como é possível observar, não se pode explicar a gama de alterações neurológicas encontradas na DFN, apenas por alterações no corpo caloso.

Ao agrupar os principais sinais clínico-neurológicos apresentados pelos pacientes com DFN observa-se hipotonia, na ausência de hipotrofia muscular, incoordenação apendicular, tremor, marcha com base alargada, nistagmo, alteração na fala. Todos estes sinais podem ser associados a um quadro cerebelar, sugerindo o comprometimento dessa estrutura nesses pacientes.

Há algum tempo o cerebelo era uma porção associada, apenas, à coordenação motora. Estudos recentes, experimentais, ou com novas técnicas diagnósticas (ressonância magnética funcional), mostraram que o cerebelo participa de outras funções, entre elas a linguagem, a atenção, a cognição, a predição e preparação de ações. Também atua na solução de problemas complexos (COUCHESNE & ALLEN, 1997; HUA & HOUK, 1997; HELMUTH, IVRY & SHIMIZU, 1997; LLINAS, LANG & WELSH, 1997; MIMA e cols., 1999; FULBRIGT e cols., 1999; PRABHAKARAN e cols., 2000; ANDREASEN e cols., 1999; SCHULZ, DINGWALL & LUDLOW, 1999; THOMAS e cols., 1999).

Várias alterações neurológicas em doenças geneticamente determinadas, tem sido implicadas a alterações cerebelares, como redução em alguns lobos dessa estrutura. Recentemente foram descritos anomalias estruturais em cerebelo na S. de Down, S. de Rett e o autismo (hipoplasia do V-VI e VII lobos) (CIESIELSKI e cols., 1997). Essa estrutura é um local comum em entidades clínicas originárias na ontogênese primária.

Como a formação da porção posterior do cerebelo (*neocerebelo*) ocorre a *posteriori*, esta porção é mais vulnerável que a anterior (*paleocerebelo*). Filogeneticamente, o desenvolvimento do cerebelo látero-posterior é intrinsecamente ligado aos lobos pré frontais, estas conexões parecem estar envolvidas na modulação da linguagem e de outras funções executivas (LEINER, LEINER & DOW, 1989; LEINER e cols., 1993).

Dessa forma o cerebelo, como o corpo caloso, atua, através de suas conexões, como um modulador inter-hemisférico, podendo estar associado a funções corticais.

Na avaliação otorrinolaringológica não foram observadas diferenças entre os grupos I e II. Como principais alterações encontrou-se fenda palatina (3/23), palato ogival (7/23), fissura labial (2/23) e estenose de conduto auditivo externo (2/23). Com relação ao exame instrumental foi observado hipoacusia unilateral (4/19), hipoacusia bilateral (4/19) e surdez (2/19). LOPES (1997) refere a presença hipoacusia em (9/13) pacientes.

Autores como FONTAINE e cols. (1983) e GORLIN e cols. (1990) referem alguns quadros de hipoacusia na DFN. Outros autores descrevem várias alterações otorrinolaringológicas (FRAGOSO e cols.,1982; HORI, 1983; ISHIKIRIYAMA & NIKAWA, 1983; PAI, LEVKOFF & LEITHISIER JR., 1987; MEINECKE & PEPPER, 1991; LOPES, 1997), o que torna este tipo de avaliação essencial para os pacientes com DFN.

A avaliação oftalmológica nesse trabalho evidenciou alterações corneanas significativas no grupo II ($p < 0,05$). Os demais achados foram inespecíficos. Observou-se, desde alterações leves como estrabismo, até alterações graves como ceratite, palidez de papila, colobomas de íris; o que justifica a importância deste tipo de avaliação em todos os pacientes. Os achados inespecíficos são similares aos relatos de EDWARDS e cols. (1971); KINSEY & STREETEN (1977); ROARTY e cols. (1994); BARDELLI e cols. (1985); TEMPLE e cols. (1990); LOPES (1997); HODGKINS (1998)..

A avaliação neuropsicológica apresentou, com relação ao QI, (2/18) pacientes normais brilhantes, (3/18) pacientes normais médios, (3/18) normais lentos, (4/18) fronteiriços e (6/18) com deficiência mental. Não foi observada diferença significativa na frequência entre os grupos I e II.

DEMYER (1967) relata em seus casos (n=25) 8% de retardamento mental grave e 12% de retardamento mental moderado. PASCUAL-CASTROVIEJO e cols. (1985) refere em um seguimento longitudinal de 8 pacientes variação de QI de 82 -103. NAIDICH e cols. (1988) refere retardamento mental grave em 16% de seus pacientes (n=12). GUION-ALMEIDA (1991) em sua

revisão da literatura e casos particulares relata (15/29) pacientes com retardamento mental. Todos esses estudos referem-se a uma casuística heterogênea. Outros autores como FONTAINE e cols. (1983), ROARTY e cols. (1994) e LOPES (1997) relatam casos de retardamento mental na sua amostra, mas não referem a freqüência deste.

Com relação a avaliação da Bateria de Luria-Nebraska, WISC e WAIS observa-se que os maiores déficits envolvem funções corticais como linguagem, atenção, memória, praxia e gnosis visual. As provas mais alteradas foram: habilidade motora global, linguagem expressiva, compreensão, arranjo de figuras, informação (ligadas as regiões frontal, parietal e temporal e algumas moduladas por cerebelo), habilidade tátil (ligada as regiões parietal e parieto-occipital), memória auditiva e números (região parietal do HE), leitura (região parieto-occipital do HE e(ou) HD e lobo temporal) e raciocínio matemático (região terciária lobo temporal, parietal e occipital do HE). (vide quadros 9 e 10 do anexo 2).

Observa-se, ao comparar os achados neuropsicológicos com seus respectivos pacientes, uma correspondência anatômica entre as alterações morfológicas e as dificuldades apresentadas. Os pacientes com maiores déficits nessas áreas apresentaram alterações em lobo frontal, disgenesia/agenesia de corpo caloso, hipoplasia/assimetria cerebelar e áreas de heterotopia de substância cinzenta. Em um paciente (2) não foi possível identificar alterações diretas na RNM, mas calculando, *a posteriori*, a angulação de corpo caloso e o vermis cerebelar, foi notado que estes se encontravam alterados.

É possível que novos exames como a ressonância magnética funcional, ou mesmo a reconstrução tridimensional pela ressonância trouxesse novos esclarecimentos acerca deste paciente (2).

KAPP-SIMON & McGUIRRE (1997) referem dificuldades no relacionamento social em pacientes com anomalias craniofaciais. PASCUAL-CASTROVIEJO e cols. (1985) relatam que vários dos seus pacientes apresentavam distúrbios da auto-imagem, isso foi observado em nosso trabalho,

principalmente nos pacientes adolescentes, muito dos quais apresentavam dificuldade na provas de completar figuras (perfil no WISC e o nariz no WAIS), como se os mesmos rejeitassem tal situação. LEFEBVRE & BARCLAY (1982) observaram que esses distúrbios tendem a melhorar após a reconstrução cirúrgica.

A avaliação neurorradiológica (Rx, TCC e(ou) RNM) não demonstrou diferenças significativas entre o grupo isolado (grupo I) e associado a anomalias congênicas múltiplas (grupo II).

Ao RX as principais alterações encontradas foram hiperteleorbitismo (24/24), crânio anterior bifido (8/24) e falha óssea frontal (4/24). GUION- ALMEIDA (1991) refere (12/27) pacientes em revisão de literatura e casuística pessoal, com crânio bifido. LOPES (1997) refere crânio bifido em (6/29) pacientes e falha óssea frontal em (4/22) pacientes.

A TCC evidenciou alterações em corpo caloso (8/21) e ósseas (7/21), alterações ventriculares (3/21) e corticais (2/21), atrofia em lobo frontal (2/21) e encefalocele neste último (3/21).

A presença de encefalocele frontal de acordo com SEDANO e cols. (1970) e COHEN JR. e cols. (1971) poderia ser o fator desencadeante de uma falência na formação da cápsula nasal.

Uma alteração frequentemente encontrada na literatura, o lipoma de corpo caloso, só foi encontrado em 1 de nossos pacientes. (1/24). NAIDICH e cols.(1988) refere (5/11) pacientes com lipomas interhemisféricos. GUION-ALMEIDA (1991) refere (13/100) pacientes em revisão de literatura e (2/18) de sua casuística pessoal com esta alteração. LOPES (1997) observou esta alteração em (2/31) pacientes.

GUION-ALMEIDA (1991) refere (8/100) pacientes em revisão de literatura com agenesia de corpo caloso e (7/18) de sua casuística pessoal. LOPES (1997) observou agenesia dessa estrutura em (5/31) pacientes e

disgenesia em (4/31). Esses mesmos autores referem outras alterações como: encefaloceles, alterações ventriculares, atrofia cortical e calcificações em suas casuísticas.

A avaliação por RNM evidenciou alterações em corpo caloso (agenesia/disgenesia) em (8/18) pacientes, alterações ventriculares no mesmo número, erros de migração em (7/18) pacientes e hipoplasia cerebelar em (3/18) pacientes.

Na literatura existem apenas relatos isolados utilizando a RNM. NAIDICH e cols. (1988) refere 1 paciente apresentando calcificação de foice e lipoma inter-hemisférico. GUION-ALMEIDA (1991) relata 1 paciente de sua casuística pessoal com assimetria hemisférica, agenesia de estruturas oculares à direita, lipoma de linha média e hipoplasia de corpo caloso.

A partir da comparação dos laudos dos pacientes que realizaram ambos os exames (TCC e RNM), observa-se uma menor sensibilidade em relação ao primeiro, em especial na avaliação de linha média e de alterações corticais (heterotopia nodular, microgiria, entre outras).

De forma a estabelecer um parâmetro objetivo na participação do corpo caloso e do cerebelo na DFN, foi realizada a medida da angulação de implantação de corpo caloso segundo GABRIELLI e cols. (1993) e a medida da distância fastigium-occipital, como parâmetro indireto do vermis cerebelar (ABDALA, 1998).

Foi obtida diferença significativa em ambas as análises, quando se comparou o resultado com os grupos controles dos autores acima.

Em relação a angulação do corpo caloso observam-se alterações significantes: aumento do ângulo α , diminuição dos ângulos β e γ todos com ($p < 0,05$). GABRIELLI (1993) havia relatado, na DFN, alterações nos ângulos α e β , provavelmente devido aos poucos casos de DFN avaliados em seu trabalho,

porém, propõe que alterações no ângulo α sejam geralmente seguidas por alterações nos ângulos β e γ .

Com relação a medida do vermis cerebelar, quando as médias do grupo de DFN são comparadas ao controle de ABDALA (1998) obtêm-se ($p < 0,05$). Observa-se que a maioria dos pacientes encontra-se abaixo da média normal para a população, sendo (8/17) abaixo de dois desvios padrão e (5/17) no limite inferior dos mesmos, o que poderia explicar as alterações na semiologia neurológica apresentadas por estes pacientes. GUION-ALMEIDA & RICHIERI-COSTA (1992) estudando pacientes com GBBB, descrevem hipoplasia visível de vermis cerebelar em (4/12) pacientes e aumento de cisterna magna em (2/12) pacientes. Esses mesmos autores chamam atenção para a hipotonia e retardo mental apresentado pelos pacientes.

Vários quadros de anomalias congênitas múltiplas com hipertelorismo cursam com hipotonia e, em algumas, está comprovado o comprometimento cerebelar (S. de Down, GBBB), em outras (FG, S. Cardio-facio-cutânea) este achado ainda não foi documentado, apesar da clínica sugestiva. Isso sugere uma relação embriológica entre a formação facial e as estruturas posteriores do SNC, e não apenas da porção anterior do mesmo, como se supunha.

Pode-se observar, a partir da avaliação de vermis cerebelar e da angulação de corpo caloso, que mesmo em indivíduos onde não se detectou alteração visível na RNM, havia, em geral, alteração na mensuração dessas estruturas. Isso poderia sugerir que as alterações anatômicas de SNC seriam um achado usual, e não fortuito nos pacientes com DFN. Assim, quadros como o descrito por GUERRINI & DOBYNS (1998) (DFN e heterotopia nodular e retardamento mental) não caracterizariam novas síndromes, mas fariam parte do espectro particular da DFN.

Nota-se que as alterações faciais na DFN estão, nessa casuística, intrinsecamente relacionados à anomalias estruturais e funcionais do SNC. Esse

fato poderia sugerir a interferência de família(s) de genes de desenvolvimento embrionário atuando conjuntamente tanto no desenvolvimento do processo facial quanto no SNC. Possivelmente, famílias de genes Hox como a Hedgehog [Sonic Hedgehog (SHH)] (SLANEY e cols., 1999) e a Wingless (Wnt) poderiam estar envolvidos na gênese dessa anomalia, possivelmente exercendo um controle sobre a atividade de outros genes (Família Pax) e sofrendo regulações de outros fatores como o ácido retinóico.

Este estudo, evidenciando essa possível associação causal, poderia, futuramente, embasar novas pesquisas na determinação etiológica da DFN.

A heterogeneidade clínica dos pacientes com DFN aponta para que cada caso seja individualizado, de forma a permitir uma caracterização e um aconselhamento genético adequado (THOMPSON e cols., 1993). Assim, o trabalho interdisciplinar torna-se fundamental para a estimulação do paciente em termos de desenvolvimento e integração à sociedade.

CONCLUSÕES

8. Conclusões

A partir do presente estudo conclui-se que:

1. É frequente a presença de DFN associada a quadros de anomalias congênicas múltiplas.
2. Parece haver uma incidência maior de DFN associada a quadros de anomalias congênicas múltiplas no sexo feminino.
3. Podem existir fatores ambientais relacionados à formação inadequada do maciço frontonasal nos casos isolados.
4. As etiologias monogênica, poligênica e multifatorial podem estar implicadas na gênese de alguns casos de DFN associados a ACM.
5. Hipotonia neonatal é um sinal neurológico presente em 1/3 dos casos dos pacientes com DFN.
6. A presença de fissura palatina foi significativamente aumentada na DFN isolada
7. A presença de palato alto foi significativamente aumentada nos quadros de DFN associada a quadros de anomalias congênicas múltiplas.
8. A presença de aberrações cromossômicas em 3 pacientes utilizando as técnicas usuais de citogenética sugere que o uso de citogenética de alta resolução poderá detectar novas alterações.
9. As alterações neurológicas estruturais e(ou) funcionais do SNC estão associados à DFN, independente do quadro ser isolado ou sindrômico.
10. A presença de alterações no formato craniano de indivíduos com DFN pode ser relacionada a alterações no desenvolvimento do condrocrânio.

11. Hipotonia muscular foi o achado neurológico mais importante, ocorrendo em 100% dos casos avaliados.
12. O atraso na aquisição da fala ocorreu em 58.3% dos pacientes avaliados.
13. As alterações na linguagem parecem ser determinadas por alterações envolvendo corpo caloso e cerebelo.
14. O quadro neurológico apresentado pelos indivíduos com DFN sugere um envolvimento cerebelar.
15. A avaliação do quociente de inteligência (QI) revelou heterogeneidade nos resultados, predominando a deficiência mental (6/8), seguida do QI fronterício (4/18), normal lento (3/18), normal médio (3/18) e normal brilhante (2/18).
16. Os achados tomográficos mais frequentes foram alterações em corpo caloso (8/21), seguida de alterações ósseas (7/21) e ventriculares (3/21).
17. Os achados mais frequentes na Ressonância Nuclear Magnética foram: alterações em corpo caloso (8/17), seguida de alterações ventriculares (8/17) e erros de migração (7/17).
18. A implantação do corpo caloso nos indivíduos com DFN isolada ou associada a quadros de anomalias congênicas múltiplas é anômala, existindo alteração dos ângulos α , β e γ .
19. Existe correspondência entre os achados neurológicos e neuropsicológicos, com as alterações observadas na avaliação neurorradiológica.
20. Existem evidências de que as anomalias faciais da DFN devem ter etiologia comum às alterações neurológicas estruturais/ funcionais presentes no quadro.

9. SUMMARY

Frontonasal dysplasia (DFN) is a heterogeneous and rare anomaly defined by ocular hyperthelorism and bifid nose. In order to better characterize neurological and neuroradiological aspects of this condition, we evaluated 24 patients, 12 isolated cases (group I) and 12 patients associated with multiple congenital anomalies (group II). Protocol included anamnesis, clinical-dysmorphological, neurological, neuropsychological, and neuroradiological evaluations. More frequent dysmorphological findings were, palatine fissure in group I (6/12) and high arched palate in group II (9/12). There were no significant differences in the neurological aspects between group I and II, therefore they were analyzed together. More frequent neurological abnormalities were hypotonia (24/24), abnormalities in cranial shape (24/24), in cranial nerves (19/24), in motor coordination (18/24), in dynamic equilibrium (14/24), and in language (8/24). Intelligence quotient measures revealed heterogeneous values, with predominance of mental deficiency (6/18), followed by borderline intelligence (4/18). Main neuroradiologic findings were abnormalities in the corpus callosum (12/24), in the ventricular system (9/24), errors of neuronal migration and bone changes (7/24). Measures of corpus callosum angulation revealed increase in α , β and γ angles. Measures of the posterior fossa showed hypoplastic cerebellar vermis (8/17). In conclusion, there are structural and/or functional neurological abnormalities related to the facial picture of frontonasal dysplasia, being more evident the involvement of the corpus callosum and of the cerebellum in the genesis of the neurological picture.

*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

10. Referências Bibliográficas

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

ABDALA, N. – **Análise Biométrica e estabelecimento de índices de Normalidade para o estudo do quarto ventrículo cerebral através de estudo por ressonância magnética**. São Paulo, 1998. [Tese – Doutorado em Medicina - Universidade Federal de São Paulo(UNIFESP)].

ALTMAN, N.R. & ALTMAN, D.H. - MR imaging of spinal dysraphism. **AJNR**, **8**: 533-538, 1987.

AMERICAN COLLEGE OF EMERGENCY PHYSICIANS – Pediatric analgesia and sedation. **Ann Emerg. Med.**, **23**: 237-250, 1994.

ANDREASEN, N.C.; O'LEARY, D.S.; PARADISO, S.; CISADLO, T.; ARNDT, S.; WATKINS, G.L.; PONTO, L.L.; HICHWA, R.D. - The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. **Hum. Brain Mapp.**, **8**: 226-234, 1999.

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 (USP)].

BAKKEN, A.F. & AABYHOLM, G. - Frontonasal dysplasia. Possible hereditary connection with other congenital defects. **Clin Genet**, **10**: 214-217, 1976.

BAMFORTH, F.; BAMFORTH, S.; POSKITT, K.; APPLGARTH, D.; HALL, J. - Abnormalities of corpus callosum in patients with inherited metabolic diseases. **Lancet**, **20**: 451, 1988.

BARDELLI, A.M.; LASORELLA, G.; BARBIERI, L.; VANNI, M. - Ocular manifestations in Kniest syndrome, Smith-Lemli-opitz syndrome, Hallermann-Streiff-François syndrome, Rubinstein-Taybi syndrome and median cleft face syndrome. **Ophthalmic Paediatr. Genet.**, **6**: 343-347, 1985.

BARKOVICH, A.J.; KJOS, B.O. - Normal postnatal development of the corpus callosum as demonstrated by MR imaging. **A.J.N.R.**, **9**: 487-491, 1988.

BARKOVICH, A.J.; KUZNIECKY, R.I.; DOIYNS, W.B.; JACKSON, G.D.; BECKER, L.E.; EVRARD, P. - A classification scheme for malformations of cortical development. **Neuropediatrics**, **27**: 59:63, 1996.

BARROS,L.; RIBEIRO, C.; BASTOS,M.; RODRIGUES, D.; MOURA, C.;
GERALDES, E. CARVALHEIR, M.; FERNANDES, S.; RUAS, M.M. -
Cranio cerebral imaging in children with short stature. **Acta Med. Port.**,
10: 361-365, 1997.

BEATON, A.A. - The relation of planum temporale asymmetry and
morphology of the corpus callosum to handedness gender, and
dyslexia: a review of the evidence. **Brain Lang**, **60**: 255-322, 1997.

BEIGUELMAN, B. – **Curso prático de bioestatística**: 4ª edição. Ribeirão
Preto: Revista Brasileira de Genética, 1996: 242p

BOO-CHAI, K. - The bifid nose. **Plast Reconstr Surg**, **36**: 626-628, 1965.

BÖMELBURG, T.; LENZ, W.; EUSTERBROCK, T. - Median Cleft Face
Syndrome in association with hydrocephalus, agenesis of corpus
callosum, holoprosencephaly and choanal atresia. **Eur J Pediatr**, **146**:
301-302, 1987.

BOSSY, J.G. - Morphological study of a case of complete, isolated, and
asymptomatic agenesis of the corpus callosum. **Arch. Anat. Histol.**
Embryol., **53**: 289-340, 1970.

BRODER, H.L.; RICHMAN, L.C.; MATHESON, P.B. - Learning disability, school achievement, and grade retention among children with cleft: a two-center study. **Cleft Palate Craniofac J**, **35**: 127-131, 1998.

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

BUYSE, M.L. - **Birth Defects Encyclopedia**: Blackwell Scientific Publications, Inc, 1990.

CALLEGARI, C.; EVERETT, S.; ROSS, M.; BRASEL, J.A. - Anogenital ratio: measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. **J. Pediatr.**, **11**: 240-243, 1987.

CALLI, L.J. - Ocular hypertelorism and nasal agenesis (Midface Syndrome) with limbs anomalies. **Birth Defects: OAS**, **7**: 268, 1971.

CAMPOS, P.R.; GUIMARÃES, I.E.; GIFFONI, S.D.A. ; CIASCA, S.M.; LOPES, V.L.G.S. - Avaliação neuropsicológica e intelectual na displasia frontonasal. In: XV Congresso Brasileiro de Neurologia e psiquiatria Infantil. Rio de Janeiro, 1999. **Temas Livres**, Rio de Janeiro, ABENEPI, 1999, p. 63.

CARMI, R. & BOUGHAMAN, J.A. - Pentalogy of Cantrell and associated midline defects: a possible ventral midline developmental field. **Am J Med Genet**, **42**: 90-95, 1992.

CHANGEUX, J.P. - Concluding remarks: on the "singularity" of nerve cells and its ontogenesis. **Prog. Brain Res.**, **58**: 465-478, 1983.

CHIRON, C.; JAMBARQUE, I.; NABBOUT, R.; LOUNES, R.; SYROTA, A.; DULAC, O. – The right brain is dominant in human infants. **Brain**, **120**: 1057-1065, 1997.

CIASCA, S.M. – **Distúrbios e dificuldades de aprendizagem em crianças: análise do diagnóstico Interdisciplinar**. Campinas, 1994. [Tese – Doutorado em Neurociências - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)].

CIASCA, S.M.; ALVES, H.L.; GUIMARÃES, I.E.; TERRA, A.P.C.; MOURA-RIBEIRO, M.V.L.; CAMARGO, E.E.; ETCHEBEHERE, E.S.C.; SANTOS, A.O. – Comparação das avaliações neuropsicológicas em menina com doença cerebrovascular bilateral (moyamoya) antes e após a intervenção cirúrgica. **Arq. Neuropsiquiatr**, **57**: 1036-1040, 1999.

CIESIELSKI, K.T; HARRIS, R.J.; HART, B.L.; PABST, H.F. - Cerebellar hypoplasia and frontal lobe cognitive deficits in disorders of early childhood. **Neuropsychologia**, **35**: 643-655, 1997.

COHEN, M.M. JR - Craniofrontonasal dysplasia. **Birth Defects: OAS, 15:** 85-89, 1979.

COHEN, M.M. JR – **Craniosynostosis, Evaluation, and management.** New York: Raven Press, 1986: 606 p.

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

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

COUCHESNE, E.; ALLEN, G. - Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. **Learn. Mem., 4:** 1-35, 1997.

COULY, G.; CHERON, G.; DE BLINC, J; JAN, D – Medicosurgical seminar on associated facial and visceral malformations. **Arch. Fr. Pediatr., 44:** 597-598, 1987.

COULY, G.; COLTEY, P.; CHERON, G.; ABADIE, V.; MARTELLI, H.; Le DOUARIN, N. – Rhombomères, 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.

CRACCO, R.Q.; CRACCO, J.B.; MACCABEE, P.J.; AMASSIAN, V.E. - Cerebral function revealed by transcranial magnetic stimulation. **J Neuroc. Meth.**, **86**: 209-219, 1999.

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.; MÄRTENSSON, I.-L.; TORESSON, H.; FOX, M.; WALES, J.K.H.; HINDMARSH, P.C.; KRASS, S.; BEDDINGTON, S.P.; ROBINSON, I.C.A.F. - Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. **Nature Genet.**, **19**: 125-133, 1998.

DAY, D. - Unique subpopulation in the diagnostic category of frontonasal dysplasia. **Birth defects: OAS**, **19**: 182-183, 1983.

DE LACOSTE, M.C.; KIRKPATRICK, J.B.; ROSS, E.D. - Topography of the human corpus callosum. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, **44**: 578-591, 1985.

DELEZOIDE, A.L.; NARCY, F.; LARROCHE, J.-C. - Cerebral midline developmental anomalies: spectrum and associated features. **Genet. Counsel. 1**: 197-210, 1990.

DE MOOR, M.M.A.; BARUCH, R.; HUMAN, D.G. – Frontonasal dysplasia associated with tetralogy of fallot. **J. Med. Genet., 24**: 107-109, 1987.

DEMYER, W. - Cleft lip and jaw induced in fetal rats by vincristine. **Arch Anat Histol Embryol, 48**: 181, 1965.

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.

DIAMENT, A.J. & CYPEL, S. – Malformações cerebrais. In: DIAMENT, A.J. & CYPEL, S. – **Neurologia Infantil**: 3ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 1996: 736-755.

DIAMENT, A.J. & RODRIGUES, F.W. - Cephalic measures in normal pre-school children 3 to 7-years of age. **Arq. Neuro-Psiquiat., 34**: 325-330, 1976.

DIAMOND, A. - The development and neural bases of higher cognitive functions. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 1990;608:xiii-lvi.

DICKMAN, S. - Possible new roles for HOX genes. **Science**, **12**; 278(5345):1882-3, 1997, Abstracts.

DOBYNS, W.B. - Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestations of nonketotic hyperglycinemia. **Neurology**, **39**: 817-820, 1989.

DOBYNS, W.B. - Absence makes the search grow longer. **Am. J. Hum. Genet.**, **58**: 7-16, 1996.[Editorial]

DOBYNS, W.B. & TRUWIT, C.L. - Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. **Neuropediatrics**, **26**: 132-147, 1995.

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

DURSY, E. - **Zur Entwicklungsgeschichte des kopfes des menschen und der hoheren wilbertiere**. Tubingen, Verlag der H. Lauppschen Buchhandlung, 1869, 99p. apud GOLLOP, T.R. - **Estudo genético-**

clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal, 1981.
[Tese - Doutorado - Universidade de São Paulo (USP)].

EDWARDS, W.C.; ASKEW,W.; WEISSKOPF, B. - Median cleft face syndrome. **Am. J. Ophthalmol.**, **72**: 202-205, 1971.

ELIAS, D.L.; KAWAMOTO Jr., H.K.; WILSON,L.F. - Holoprosencephaly and midline facial anomalies: redefining classification and management. **J. Plast. Reconstr. Surg.**, **90**: 951-958, 1992

ELKIS, L.C. – **Estudo do desenvolvimento neurológico em crianças epiléticas**. São Paulo, 1982. [Dissertação – mestrado - Universidade de São Paulo (USP)].

ESSER, E. – Median fissure of the nose. **Plast. Chir**, **1**: 40, 1939. *Apud* GOLLOP, T.R. - **Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal**. São Paulo, 1981 [Tese - Doutorado em Ciências - Universidade de São Paulo (USP)].

FEINGOLD, M. & BOSSERT, W.H. - Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. **Birth Defects:OAS**, **10**: 1-16, 1974.

- FERRARIO, V.F.; SFORZA, C.; POGGIO, C.E.; SCHMITZ, J.H.; COLMBO, A.
- Soft tissue facial morphology related to headform: a three-dimensional quantitative analysis in childhood. **J. Craniof. Genet. Dev. Biol.**, **17**: 86-95, 1997.
- FONTAINE, G.; WALBAUM, R.; POUPARD, B.; BONTE, C.H.;
DHELLEMES, P.; MAQUET, E.; YTHIER, H.; STEVENARD, C.H. - La
dysplasie fronto-nasale (a propos de quatre observations). **J. Génét.
Hum.**, **31**: 351-365, 1983.
- FRAGOSO, R.; CID-GARCIA, A.; HERNÁNDEZ, A.; NAZARÁ, Z.; CANTÚ,
J.M. - Frontonasal dysplasia in the Klippel-feil syndrome: A new
associated malformation. **Clin. Genet.**, **22**: 270- 273, 1982.
- FRANCESCONNI, G. & FORTUNATO, G. - Median disraphia of the face.
Plast. Reconstr. Surg., **43**: 481- 491, 1969.
- FRANCIS-WEST, P.; LADHER, R.; BARLOW, A.; GRAVESON, A. -
Signalling interactions during facial development. **Mech. Dev.**, **75**: 3-28,
1998.
- FRANÇOIS, J.; EGGERMONT, E.; EVENS, L.; LOGGHE, N.; DE BOCK, F. -
Agenesis of the corpus callosum in the Median Facial Cleft Syndrome
and associated ocular malformations. **Am. J. Ophthalmol.**, **76**: 241-
245, 1973.

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.**, **44**: 46-47, 1993. [Letter]

FULBRIGHT, R.K.; JENNER, A.R.; MENCL, W.E.; PUGH, K.R.; SHAYWITZ, B.A.; SHAYWITZ, S.E.; FROST, S.J.; SKUDLARSKI, P.; CONSTABLE, R.T.; LACADIE, C.M.; MARCHIONE, K.E.; GORE, J.C. - The cerebellum's role in reading: a functional MR imaging study. **A.J.N.R.**, **20**: 1925-1930, 1999.

GABRIELLI, O.; SALVOLINI, U.; BONIFAZI, V.; CIFERRI, L.; LANZA, R.; ROSSI, R.; COPPA, G.V.; GIORGI, P.L. - Morphological studies of the corpus callosum by MRI in children with malformative syndromes. **Neuroradiology**, **35**: 109-112, 1993.

GEOFFROY-SAINT HILAIRE, M. - Des adhérences de l'extérieur du fœtus, considérées comme le principal fait occasionnel de la monstruosité, et observations à l'appui de cette théorie. **Arch. Gén. Méd.**, **14**: 392-406, 1827. Apud LOPES, V.L.G.S. - **A malformação frontonasal: aspectos patogênicos, etiológicos, clínicos e diagnóstico diferencial**. Campinas, 1995. [Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)].

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 (USP)].

GIFFONI, S.D.A. & LOPES, V.L.G.S. – Frontonasal dysplasia, neuronal migration error and lymphoedema of limbs: a new MCA condition? In: XI Congresso Brasileiro de Genética Clínica, Salvador, 1999. **Anais**, Salvador, 1999, p.41.

GIFFONI, S.D.A.; GONÇALVES, V.M.G.; ZANARDI, V.A.; GUION-ALMEIDA, M.L.; LOPES, V.L.G.S. – Displasia frontonasal aspectos neurológicos e neurorradiológicos na infância. In: XV Congresso Brasileiro de Neurologia e psiquiatria Infantil. Rio de Janeiro, 1999. **Temas Livres**, Rio de Janeiro, ABENEPI, 1999, p. 60.

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

GOLABI, m.; GONZALES, M.C.; EDWARDS, M.S. - A new syndrome of oculoauriculovertebral dysplasia and midline craniofacial defects: the oculoauriculofrontonasal syndrome. Two new cases in sibs. **Birth Defects: OAS**, **19**: 183-184, 1983.

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

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

GONÇALVES, V.M.G. – **Exame neurológico evolutivo em deficientes mentais**. São Paulo, 1984. [Dissertação – Mestrado - Universidade de São Paulo (USP)].

GONÇALVES, V.M.G.; NORATO, D.Y.G.; GAGLIARDO, H.R.; CECILIA, M.; LIMA, M.P.; PIOVESANA, G.; RAVININI, S.G.; SOUZA, R.C.T.; VOLPE, R.M. – Study of risk factors for neuromotor, auditory and visual deficiencies in infants: a pilot study. **Dev. Med & Child Neurol. Suppl.72**: 51, 1995, Abstract.

GONÇALVES, V.M.G.; TONELOTTO, J.M.F.; RAVANINI, S. G. – Neurological examination of a group of children attending first grade of a elementary school. **Arq. Neuro-Psiquiat.**, in press, 2000.

GORLIN, R.J.; COHEN, M. JR.; LEVIN, L.S. – **Syndromes of the head and neck**: 3ª ed, New York: Oxford University Press, 1990: 977pg.

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.

GOULDING, E.H. & PRATT, R.M. - Isotretinoin teratogenicity in mouse whole embryo culture. **J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.**, **6**: 99-112, 1986.

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

GUION-ALMEIDA, M.L. - **Estudo genético clínico da disostose frontonasal**. Bauru, 1991. [Tese - Mestrado em patologia Bucal - Universidade de São Paulo (USP)].

GUION-ALMEIDA, M.L. & RICHIERI-COSTA, A. - CNS midline anomalies in the Opitz G/BBB syndrome: report on 12 brasilian patients. **Am. J. Med. Genet.**, **43**: 918-928, 1992.

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

HAN, J.S.; BENSON, J.E.; KAUFMAN, B.; REKATE, H.L.; ALFIDI, R.J.; HUSS, R.G.; SACCO, D.; YOON, Y.S.; MORRISON, S.C. - MR imaging of pediatric cerebral abnormalities. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, **9**: 103-114, 1985.

HELMUTH, L.L.; IVRY, R.B.; SHIMIZU, N. - Preserved performance by cerebellar patients on tests of word generation, discrimination learning, and attention. **Learn. Mem.**, **3**: 456-474, 1997.

HENNEKAM, R.C.M.; BEEMER, F.A.; VAN MERRIENBOER, F.; VAN KETEL, B. A.; KRAMER, P.G. - Congenital hypothalamic hamartoma associated with severe midline defect. Report of a case. **Am. J. Genet., Suppl 2**: 45-52, 1986.

HERTZIG, M.D. - Stability and change in non focal neurological signs. **J. Am. Child. Adolesc. Psychiatry**, **21**: 231-236, 1982.

HEUSER, C.H.; STREETER, G.L. - Development of the macaque embryo. Carnegie Inst Wash. Publ. 525, **Contribs Embryo**, **29**: 15-55, 1941. *Apud* VAN ALLEN, A.I.; KALOUSEK, D.K.; CHERNOFF, G.F.; JURILOFF, D.; HARRIS, M.; MCGILLIVRAY, B.C.; YONG, S.-L.; LANGLOIS, S.; MacLEOD, P.M.; CHITAYAT, D.; FRIEDMAN, J.M.; WILSON, R.D.; McFADDEN, D.; PANTZAR, J.; RITCHIE, S.; HALL, J.G. - Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. **Am. J. Med. Genet.**, **47**: 723-743, 1993.

HIS, W. - Die entwicklung des menschlichen und thierischen physiognomen. **Arch. Anat. Embryol., Berlin**, p. 384, 1892. Apud GOLLOP, T.R. - **Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal**. São Paulo, 1981 [Tese - Doutorado em Ciências - Universidade de São Paulo (USP)].

HODGKINS, P.; LEES, M.; LAWSON, J.; REARDON, W.; LEITCH, J.; THOROGOOD, P.; WINTER, R.M.; TAYLOR, D.S.I. - Optic disc anomalies and frontonasal dysplasia. **Br. J. Ophthalmol.**, **82**: 290-293, 1998.

HOEPKE, H.; MAURER, H. - Über die bildung von hasenscharten. **Anat. Embryol**, Berlin, p 786-774, 1939. Apud GUION-ALMEIDA, M.L. - **Estudo genético clínico da disostose frontonasal**. Bauru, 1991. [Tese - Mestrado em patologia Bucal - Universidade de São Paulo (USP)].

HOLMES, L.B.- Congenital malformations. **N. Engl. J. Med.**, **259**: 204, 1976.

HONORÉ, E.; HEMMATI-BRIVANLOU, A. - L'induction neurale chez les vertébrés: le cerveau par défaut. **Med. Sci.**, **13**: 192-200, 1997.

HOPPE, I. - Eine angeborene spaltung der nase. **Med. Ztg. D. Ver. F. Heilk**, **2**: 1859. apud SEDANO, H.O.; COHEN, M.M. JR; JIRASEK, J.; GORLIN, R.J. Frontonasal dysplasia. **J. Pediatr.**, **76**: 906-913, 1970.

HORI, A. - A brain with two hypophyses in median cleft face syndrome. **Acta Neuropathol.**, **59**: 150-154, 1983.

HUA, S.E.; HOUK, J.C. - Cerebellar guidance of premotor network development and sensorimotor learning. **Learn. Mem.**, **4**: 63-76, 1997.

HU, D. & HELMS, J.A. - The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. **Development**, **126**: 4873-4884, 1999.

INNOCENTI, G.M. - Some new trends in the study of the corpus callosum. **Behav. Brain Res.**, **64**: 1-7, 1994.

ISHIKIRIYAMA, S. & NIIKAWA, N. - Letter to the editors. **Clin Genet**, **24**: 280, 1983.

JACOB, F. – l'irrésistible ascension des gènes Hox. **Med. Sci.**, **10**: 145-148, 1994.

JEEVES, M.A. – Callosal agenesis; a natural split- brain overview. In: LASSONDE, M. & JEEVES, M.A. (edit.) – **Callosal agenesis: a natural split brain?** New York: Plenum Press, 1994, 42: 285-299.

JEEVES, M.A. – Callosal agenesis: neuronal and developmental adaptations.
In: LEPORÉ, F.; PTITO, M.; JASPER, H.H. (edit.) – **Two hemispheres:
one brain, functions of the corpus callosum**. New York: Alan R. Liss,
1986, 17: 403-421.

JELLINGER, K.; GROSS, H.; KALTENBÄCK, E.; GRISOLD, W. -
Holoprosencephaly and agenesis of the corpus callosum: frequency of
associated malformations. **Acta Neuropathol.**, **55**: 1-10, 1981.

JONES, K.L. – **Smith's - Recognizable patterns of human malformation**:
5^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 861 pgs.

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

KAPUSTA, L.; BRUNNER, H.G.; HAMEL, B.C.J. - Craniofacial dysplasia.
Eur. J. Pediatr., **151**: 837-841, 1992.

KAUFMANN, W.E. & GALABURDA, A.M. - Cerebrocortical microdysgenesis
in neurologically normal subjects: a histopathologic study. **Neurology**,
39: 238-244, 1989.

KEENAM, E.; O'DONNELL, C.; SINANAN, K.; O'CALLAGHAN, E. – Severity of alcohol dependence and its relationship to neurological soft signs, neurological impairment and family history. **Acta Psychiatr Scand**, **95**: 272-276, 1997.

KENDALL, B.E. - Dysgenesis of the corpus callosum. **Neuroradiology**; **25**: 239-256, 1983.

KEUSCH, C.F.; MULLIKEN, J.B.; KAPLAN, L.C. - Cranio facial anomalies in twins. **J. Plast. Reconstr. Surg.**, **87**: 16-23, 1991.

KINSEY, J.A.; STREETEN, B.W. – Ocular abnormalities in the median cleft syndrome. **Am. J. Ophthalmol.**, **83**: 261- 266, 1977.

KIRKPATRICK, S.J. & PAULI, R.M. - Frontonasal malformation and deletion of 22q11. **Am. J. Med. Genet.**, **75**: 443-444, 1998. [Letter]

KJÆR, I.; POULSEN, H.; NOLTING, D.; PRAUSE, J.U.; JENSEN, O.A.; FISCHER HANSEN, B. - A new craniofacial disorder involving hypertelorism and malformations of external nose, palate and pituitary gland. **J. Craniof. Genet. Dev. Biol.**, **17**: 23-24, 1997.

KOEHLER, P.R.; HAUGHTON, V.M.; DANIELS, D.L.; WILLAMS, A.L.; YETKIN, Z.; CRARLES, H.C.; SHUTTS, D. – Measurements of normal and pathologic brainstem diameters. **AJNR**, **6**: 425-427, 1985.

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.

LANGMAN, J. – **Embriologia médica**: 3ª edição. São Paulo: Atheneu, 1977, 366p.

LASSONDE, M.; BRYDEN, M.; DEMERS, P. – The corpus callosum and cerebral speech lateralization. **Brain Lang.**, **38**: 195-206, 1990.

LASSONDE, M.; SAURWEIN, H.C.; LEPORE, F. - Extent and limits of callosal plasticity: presence of disconnection symptoms in callosal agenesis. **Neuropsychologia**, **33**: 989-1007, 1995.

LASSONDE, M. – The facilitatory influence of the corpus callosum on intrahemispheric processing. In: LEPORÉ, F.; PTITO, M.; JASPER, H.H. (edit.) – **Two hemispheres: one brain, functions of the corpus callosum**. New York: Alan R. Liss, 1986, 17: 385-401.

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.; HAYWARD, R.; HOCKLEY, A.D.; BARITSER, M.; WINTER, R.M. - Frontonasal dysplasia with optic disc anomalies and other midline craniofacial defects: a report of six cases. **Clin. Dismorphol.**, **7**: 157-162, 1998.

LEFEBVRE, A. & BARCLAY, S. - Psychosocial impact of craniofacial deformities before and after reconstructive surgery. **Can. J. Psychiatry**, **27**: 579-584, 1982.

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

LEFÈVRE, B.H. – Avaliação neuropsicológica da criança. In: DIAMENT, A.J. & CYPEL, S. – **Neurologia Infantil**: 3ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 1996: 83-109.

LEHEMANN-NIETSCHKE, R. - Ein seltener fall von angeborener medianer spaltung der oberen gesichtshälfte. **Virchows Arch.**, **163**: 126, 1901. Apud GOLLOP, T.R. - **Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal**. São Paulo, 1981 [Tese - Doutorado em Ciências - Universidade de São Paulo (USP)].

LEINER, H.C.; LEINER, A.L.; DOW, R.S. - Cognitive and language functions of the human cerebellum. **Trends Neurosci.**, **16**: 444-447, 1993.

LEINER, H.C.; LEINER, A.L.; DOW, R.S. - Reappraising the cerebellum: what does the hindbrain contribute to the forebrain? **Behav. Neurosci.**, **103**: 998-1008, 1989.

LENT, R. & GUIMARÃES, R.Z. - Development of paleocortical projections through the anterior commissure of hamsters adopts progressive, not regressive, strategies. **J. Neurobiol.**, **22**: 475-498, 1991.

LENT, R. & SCHMIDT, S. L. - The ontogenesis of the forebrain commissures and the determination of brain asymmetries. **Prog. Neurobiol.**, **40**: 249-276, 1993.

LIEBRECHT, P. - Observation d'un cas de déformation congénitale du nez avec quelque réflexions sur l'influence des impressions maternelles sur la malformation du fœtus. **J. Med (Bruxelles)**, **63**: 109, 1876. Apud SEDANO, H.O.; COHEN, M.M. JR; JIRASEK, J.; GORLIN, R.J. Frontonasal dysplasia. **J. Pediatr.**, **76**: 906-913, 1970.

LLINAS, R.; LANG, E.J.; WELSH, J.P. - The cerebellum, LTD, and memory: alternative views. **Learn Mem.**, **3**: 445-455, 1997.

LOESER, J.D. & ALVORD, E.C. JR. - Agenesis of the corpus callosum. **Brain**, **91**: 553-570, 1968.

LOPES, V.L.G.S. - **A malformação frontonasal: aspectos patogênicos, etiológicos, clínicos e diagnóstico diferencial**. Campinas, 1995. [Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)].

LOPES, V.L.G.S.; CAMPOS, N.L.V.; MACIEL-GUERRA, A.T. - Cranio-oculo-fronto-nasal malformation: a new MCA condition? **Clin. Dismorphol.**, **6**: 25-29: 1997.

LOPES, V.L.G.S. - **Malformação frontonasal: estudo genético-clínico de 31 pacientes não portadores de quadros sindrômicos já definidos**. Campinas, 1997. [Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)].

LOURYAN, S. - Rôle des crêtes neurales dans les malformations maxillo-faciales: faits et hypothèses. **Rev. Méd. Brux.**, **10**: 341-348, 1989.

MACHADO, A. - **Neuroanatomia funcional**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1988: 293 p: Série Biomédica.

MALINGER, G. & ZAKUT, H. - The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. **Am J. Roentgenol.**, **161**:1041-1043, 1993.

MANCINI, J.; CHABROL, B.; LIVET, M.O. – Maduración del sistema nervioso y técnica del examen neurológico en el niño. **Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Paris. Pediatría, E-4-090-A-10**: 1-18, 1999.

MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L. & FRÍAS, J.L. - Are blastogenetic anomalies sporadic? **Am. J. Med. Genet.**, **68**: 381-385, 1997.

MARTÍNEZ-FRÍAS, M.L. - Primary midline developmental field I. **Am. J. Med. Genet.**, **56**: 374-381, 1995.

MASUNO, M.; IMAIZUMI, K.; AINDA, N.; NISHIMURA, G.; KIMURA, J; KUROKI, Y. - Frontonasal dysplasia, macroblepharon, eyelid colobomas, ear anomalies, macrostomia, mental retardation, and CNS structural anomalies: another observation. **Clin. Dysmorphol.**, **9**: 59-60, 2000.

MAZZOLA, R.F. - Congenital malformations in the frontonasal area: their pathogenesis and classification. **Clin. Plast. Surg.**, **3**: 573-609, 1976.

McLEOD, N.A.; WILLIAMS, J.P.; MACHEN, B.; LUM, G. B. - Normal and abnormal morphology of the corpus callosum. **Neurology**, **37**: 1240-1242, 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

MEDINA-ESCOBEDO, G.; REYES- MUGICA, M.; ARTEAGA-MARTINEZ, M. - Ectopia cordis: autopsy findings in four cases. **Pediatr. Pathol.**, **11**: 85-95, 1991.

MEGUID, N.A. - Frontonasal dysplasia, lipoma of the corpus callosum and tetralogy of Fallot. **Clin. Genet.**, **44**: 95-97, 1993.

MEINECKE, P. & BLUNCK, W. – Frontonasal dysplasia, congenital heart defect, and short stature: a further observation. **J. Med. Genet.**, **26**: 408-409, 1989.

MEINECKE, P. & PEPER, M. - Intrauterine growth retardation, mild frontonasal dysplasia, phocomelic upper limbs with absent thumbs and a variety of internal malformations including choanal atresia, congenital heart defects, polysplenia, absent gall bladder as well as genitourinary anomalies. A possibly "new" MCA syndrome? **Genet. Counsel.**, **3**: 53-56, 1991.

MIKKELSEN, E.J.; BROW, G.L.; MINICHELLO, M.D.; MILLICAN, F.K.;
RAPOPORT, J.L. – Neurologic status in hyperactive, enuretic and normal
boys. **J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry**, **21**: 75-81, 1982.

MIMA, T.; SADATO, N.; YAZAWA, S.; HANAKAWA, T.; FUKUYAMA, H.;
YONEKURA, Y.; SHIBASAKI, H. - Brain structures related to active and
passive finger movements in man. **Brain**, **122**: 1989-1997, 1999.

MOFFAT, S.M.; POSNICK, J.C.; PRON, G.E.; ARMSTRONG, D.C. -
Frontonasal and craniofrontonasal dysplasia: preoperative quantitative
description of the cranio-orbito-zygomatic region based on computed
and conventional tomography. **Cleft Palate Craniof. J.**, **31**: 97-105,
1994.

MOORE, K.L. - **Embriologia Clínica**: 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara
Koogan, 1990: 355p.

MOORE, M.H.; DAVID, D.J.; COOTER, R.D. – Hairline indicators of
craniofacial clefts. **Plast. Reconstr. Surg.**, **82**: 589-593, 1988.

MORENO- FUENMAYOR, H. - The spectrun of frontonasal dysplasia in na
inbred pedigree. **Clin Genet.**, **17**: 137-142, 1980.

NAIDICH, T.P.; OSBORN, R.E.; BAUER, B.; NAIDICH, M.J. - Median cleft face syndrome: MR and CT data from 11 children. **J.Comput. Assist. Tomogr.**, **12**: 57-64, 1988.

NELHAUS, G. - Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. **Pediatrics**, **41**: 106-114, 1968.

NEVIN, N.C.; LEONARD, A.G.; JONES, B. - Frontonasal dysostosis in two successive generations. **Am. J. Med. Genet.**, **87**: 251-253, 1999.

NIEDERREITHER, K.; SUBBARAYAN, V.; DOLLÉ, P.; CHAMBON, P. - Embryonic retinoic acid synthesis is essential for early mouse post-implantation development. **Natur. Genet.**, **21**: 444-448, 1999.

NJIOKIKTJIEN, C. - Dyslexia: a neuroscientific puzzle. **Acta Paedopsychiat.**, **56**: 157-167, 1994.

NOORDHOFF, M.S.; HUANG, C.-S.; LO, L.-J. - Median facial dysplasia in unilateral and bilateral cleft lip and palate: a subgroup of median cerebrofacial malformations. **Plast. Reconstr. Surg.**, **91**: 996-1007, 1993.

ONTENIENTE, B.; PESCHANSKI, M.; PROCHIANTZ, A.; OLATT, H. –
Développement et plasticité. Dans: **Neuroanatomie fonctionnelle, de
la cellule au comportement**: Vol 3: ANPP, 1995.

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.

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

PAI, G.S.; LEVKOFF, A.H.; LEITHISIER JR., R.E. – Median cleft of the upper
lip associated with lipoma of the central nervous system and cutaneous
polyps. **Am. J. Med. Genet**, **26**: 921-924, 1987.

PAI, G.S.; LEVKOFF, A.H.; LEITHISIER JR., R.E. – Median cleft of the upper
lip associated with lipoma of the corpus callosum. **Eur. J. Pediatr.**, **144**:
66-71, 1985.

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.

PILOTTO, R.; MAGNA, L.A.; BEIGUELMAN, V. B. – Factors influencing human weight in normal pregnancy: a prospective study in a Brazilian university hospital. **Rev. Bras. Genet.**, **16**: 457-469, 1993.

PINSARD, N.; LIVET, M.O.; MANCINI, J. – Maduración del sistema nervioso y técnica del examen neurológico en el niño. **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. **Brain Res. Dev. Brain Res.**, **72**: 59-66, 1993.

POHLMANN, E.H. – Die embryonale metamorphose der physiognomie und der mundhole des katzenkopfes. **Morphol. Jahrb. Leipzig**, **41**: 617, 1910. Apud GOLLOP, T.R. - **Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal**. São Paulo, 1981 [Tese - Doutorado em Ciências - Universidade de São Paulo (USP)].

PRABHAKARAN, V.; NARAYANAN, K.; ZHAO, Z.; GABRIELI, J. D. - Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. **Nat. Neurosci.**, **3**: 85-90, 2000.

PRESCOTT, K.E.; SHERIDAN-PEREIRA, M.; MANCHESTER, D.K.; EILERS, B.; HALL, D.B. – The median cleft face/skeletal syndrome (frontonasal dysplasia): a distinct subgroup with nasal agenesis, tibial aplasia, hallucal polydactyly, and mental retardation. **Am. J. Med. Genet, Suppl, 45: A59, 1989.**

PROCHIANTZ, A. – **Les anatomies de la pensée.** Paris: Odile Jacob, 1997.

QURESHI, I.L. & KHAN, N.-uz-Z. - Experience with frontonasal dysplasia of varying severity. **J. Pediatr. Surg., 31: 885-889, 1996.**

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

RAKIC, P. & SIDMAN, R. L. - Weaver mutant mouse cerebellum: defective neuronal migration secondary to abnormality of Bergmann glia. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 70: 240-244, 1973.**

REYES-MUGICA, M. – Pentalogy of Cantrell, ectopia cordis and frontonasal dysplasia. **Am. J. Med. Genet., 44: 540, 1992.**

RICHIERI-COSTA, A.; COLLETO, G.M.D.D.; GOLLOP, T.R.; MASIERO, D.
- A previously undescribed autosomal recessive multiple congenital

anomalies/ mental retardation (MCA/MR) syndrome with fronto-nasal dysostosis, cleft lip/palate, limb hypoplasia, and postaxial poly-syndactyly: acro-fronto-facio-nasal dysostosis syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, **20**: 631-638, 1985.

RICHIERI-COSTA, A.; GUION-ALMEIDA, M.L.; PAGNAN, A.B. - Acro-fronto-facio-nasal dysostosis: report of a new brazilian family. **Am. J. Med. Genet.**, **44**: 800-802, 1992.

RICHIERI-COSTA, A.; MONTAGNOLI, L.; KAMIYA, T.Y. - Autosomal recessive acro-fronto-facio-nasal dysostosis associated with genitourinary anomalies. **Am. J. Med. Genet.**, **33**: 121-124, 1989.

ROARTY, J.D.; PRON, G.E.; SIEGEL-BARTELT, J.; POSNICK, J.C.; BUNCIC, R. - Ocular manifestations of frontonasal dysplasia. **Plast. Reconstr. Surg.**, **93**: 25-30, 1994.

ROBIN, N.H.; NEIDICH, J.A.; BASON, L.D.; WHITAKER, L.A.; McDONALD-McGINN, D.; HUNTER, J.; SNYDER III, H.; ZACKAI, E.H. - Frontonasal malformation and cloacal exstrophy: a previously unreported association. **Am. J. Med. Genet.**, **61**: 75-78, 1996.

ROCKLAND, K.S. & PANDYA, D.N. - Topography of occipital lobe commissural connections in the rhesus monkey. **Brain Res.**, **365**: 174-178, 1986.

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

ROSEMBERG, S. – Afecções pré e peri-natais In: ROSEMBERG, S. –
Neuropediatria. São Paulo: Sarvier, 1992: 204-236.

ROTTA, N. T. – Aspéctos neurológicos dos problemas da aprendizagem. In:
DIAMENT, A. & CYPEL, S. – **Neurologia Infantil**: 2ª edição. Rio de
Janeiro: Atheneu, 1989: 1163-1178.

ROTTA, N. T. – **Avaliação neurológica evolutiva, eletroencefalográfica e
psicológica em crianças com rendimento escolar deficiente**. Porto
Alegre, 1975. [Tese – Livre Docência - Universidade Federal do Rio
Grande do Sul (UFRGS)].

ROTTA, N. T.; GUARDIOLA, A. – Distúrbios da Aprendizagem. In: DIAMENT,
A. & CYPEL, S. – **Neurologia Infantil**: 3ª edição. São Paulo: Atheneu,
1996: 1062-1074.

ROUBICEK, M.; SPRANGER, J.; WENDE, S. – Frontonasal dysplasia as an
expression of holoprosencephaly. **Eur. J. Pediatr.**, **137**: 229-231, 1981.

ROWITCH, D.H.; KISPERT, A.; McMAHON, A.P. - Pax-2 regulatory sequences that direct transgene expression in the developing neural plate and external granule cell layer of the cerebellum. **Brain Res. Dev. Brain. Res.**, **117**: 99-108, 1999.

SAAVEDRA, D.; RICHIERI-COSTA, A.; GUION-ALMEIDA, M.L.; COHEN Jr., M.M. - Craniofrontonasal syndrome: study of 41 patients. **Am. J. Med. Genet.**, **61**: 147-151, 1996.

SATO, Y.; KAO, S.C.S.; SMITH, W.L. - Radiographic manifestations of anomalies of the brain. **Radiol. Clin. North Am.**, **29**: 179-194, 1991.

SAUVEGRAIN, J. & NAHUM, H. - Hipertélorisme essentiel. **J. Radiol.(Franc)**, **43**: 528-531, 1962.

SCHAEFER, G.B.; BODENSTEINER, J.B.; THOMPSON, J.N.; WILSON, D.A. - Clinical and morphometric analysis of the hypoplastic corpus callosum. **Arch. Neurol.**, **48**: 933-936, 1991.

SCHIFFER, D. & BORSOTTI, L. - Corpus callosum: neuropathology. **J. Neurosurg. Sci.**, **41**: 23-25, 1997.

SCHMIDT, S.L. - Three different animal models of early callosal defects: morphological and behavioral studies. In: LASSONDE, M. & JEEVES,

M.A. (edit.) – **Callosal agenesis: a natural split brain?** New York: Plenum Press, 1994, 42: 147-154.

SEDANO, H.O.; COHEN, M.M. JR; JIRASEK, J.; 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.**, **65**: 704-710, 1988.

SELLER, M.J. – Recent developments on the understanding of the etiology of neural tube defects. **Clin Dysmorphol**, **4**: 93-104, 1995.

SHAFFER, D.; SCHONFELD, I.S.; O'CONNOR, P. –Neurological soft signs and their relationship to psychiatric disorder and intelligence in childhood and adolescence. **Arch. Gen. Psychiatry**, **42**: 242-351, 1985.

SHULZ, G.M.; DINGWALL, W.O.; LUDLOW, C.L. - Speech and oral motor learning in individuals with cerebellar atrophy. **J. Speech Lang. Hear. Res.**, **42**: 1157-1175, 1999.

SIDMAN, R. L.; RAKIC, P. – Neuronal migration with special reference to developing human brain, a review. **Brain Res.**, **62**: 1-35, 1973.

SIMEONE, A.; AVANTAGGIATO, V.; MORONI, M.C.; MAVILIO, F.; ARRA, C.; COTELLI, F.; NIGRO, V.; ACAMPORA, D. - Retinoic acid induces stage-specific antero-posterior transformation of rostral central nervous system. **Mech. Dev.**; **51**: 83-98, 1995.

SLANEY, S.F.; GOODMAN, F.R.; EILERS-WALSMAN, B.L.C.; HALL, B.D.; WILLIAMS, D.K.; YOUNG, I.D.; HAYWARD, R.D.; JONES, B.M.; CHRISTIANSON, A.L.; WINTER, R.M. - Acromelic frontonasal dysostosis. **Am. J. Med. Genet.**, **83**: 109-116, 1999.

SMITH, D.W. & COHEN, M.M.JR. - Widow's pick scalp hair anomaly and its relation to ocular hypertelorism. **Lancet**, **17**: 1127-1128, 1973.

SONIGO, P.C.; RYPENS, F.F.; CARTERET, M.; DELEZOIDE, A.-L.; BRUNELLE, F.O. - MR imaging of fetal cerebral anomalies. **Pediatr. Radiol**, **28**: 212-222, 1998.

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

SPERRY, R.W. - Hemisphere deconnection and unity in conscious awareness. **Am. Psychol.**, **23**: 723-733, 1968.

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

STARK, R. B. - The pathogenesis of harelip and cleft palate. **Plast.
Reconstr. Surgery**, **13**: 20, 1954.

STARK, R. B. - The role of vascular deficiency in the production of congenital
malformation. **Plast. Reconstr. Surgery**, **35**: 478-483, 1965.

STAUDT, M.; SCHROPP, C.; STAUDT, F.; OBLETTER, N.; BREIT, A.;
WEINMANN, H.M. - MRI assessment of myelination: an age
standardization. **Pediatr. Radiol**, **24**: 122-127, 1994.

STEVENS, C.A. & QUMSIYEH, M.B. - Syndromal frontonasal dysostosis in a
child with a complex translocation involving chromosomes 3, 7, and 11.
Am. J. Med. Genet., **55**: 494-497, 1995.

STEVENSON, R.E.; HALL, J.G.; GOODMAN, R.M. - **Human malformations
and related anomalies**. New York v.1: Oxford University Press, 1993:
271p: Oxford Monographs on medical Genetics, n 27.

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

SULIK, K.K.; COOK, C.S.; WEBSTER, W.S. - Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. **Development**, (suppl. **103**): 213-232, 1988.

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.

SUTHERS, G.; DAVID, D.; CLARK, B. - Fronto-facio-nasal dysplasia. **Clin. Dysmorphol.**, **6**: 245-249, 1997.

TAN, S.T. & MULLIKEN, J.B. - Hypertelorism: nosologic analysis of 90 patients. **Plast. Reconstr. Surg.**, **99**: 317-327, 1997.

TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H. - Normal standards. In: JONES, K.L. - **Smith's - Recognizable patterns of human malformation**: 5^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1997: 747-770.

- TASSINARI, M.S. & LONG, S.Y. – Normal and abnormal midfacial development in the cadmium-treated hamster. **Teratology**, **25**: 101-113, 1982.
- TEMPLE, I. K.; BRUNNER, H.; JONES, B.; BURN, J.; BARAITSER, M. – Midline facial defects with ocular colobomata. **Am. J. Med. Genet.**, **37**: 23-27, 1990.
- TENG, E.L. - Hemispheric differences in serial reversal learning: a study with commissurotomy patients. **Neuropsychologia**, **36**: 1025-1032, 1998.
- TESSIER, P. – Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. **J. Oral. Maxillofac. Surg.**, **4**: 69-92, 1976.
- THERMAN, E. & SUSMAN, M.- **Cromossomos humanos**: 3ª edição. New York: Springer-Verlag. 1996: 383p
- THOMAS, K.M.; KING, S.W.; FRANZEN, P.L.; WELSH, T.F.; BERKOWITZ, A.L.; NOLL, D.C.; BIRMAHER, V.; CASEY, B.J. - A developmental functional MRI study of spatial working memory. **Neuroimage**, **10**: 327-338, 1999.

THOMPSON, M.W.; McINNES, R.R.; WILLARD, H.F. – **Thompson & Thompson: Genética Médica: 5ª edição.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993: 339p.

THOMPSON, P.M.; NARR, K.L.; BLANTON, R.E.; TOGA, A.W. – Mapping structural alterations of the corpus callosum during brain development and degeneration. In: ZAIDEL, E. & IACOBONI, M.(Edit.) – **Proceedings of the NATO ASI on the corpus callosum:** Kluwer Academic Press, (in press)

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.

UZIEL, D.; LOPES-CONCEIÇÃO, M.C.; LUIZ, R.R.; LENT,R. – Lateralization of rotational behavior in developing and adult hamsters. **Behav. Brain Res., 75:** 169-177 , 1996.

VAN ALLEN, A.I.; KALOUSEK, D.K.; CHERNOFF, G.F.; JURILOFF, D.; HARRIS, M.; McGILLIVRAY, B.C.; YONG, S.-L.; LANGLOIS, S.; MacLEOD, P.M.; CHITAYAT, D.; FRIEDMAN, J.M.; WILSON,R.D.; McFADDEN, D.; PANTZAR, J.; RITCHIE, S.; HALL, J.G. - Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. **Am. J. Med. Genet., 47:** 723-743, 1993.

VAN DER MEULEN, J.C.; MAZZOLA, R.; VERMEY-KEERS, C.; STRICKER, M.; RAPHAEL, B. - A morphogenetic classification of craniofacial malformations. **Plast. Reconstr. Surg.**, **71**: 560-572, 1983.

VAN KEMPEN, A.A.M.W.; NABBEN, F.A.E.; HAMEL, B.C.J. - Heminasal aplasia: a case report and review of the literature of the last 25 years. **Clin. Dysmorphol.**, **6**: 147-152, 1997.

VAN LINBORGH, J. - Factors controlling skeletal morphogenesis. In: DIXON, A.D.; SARNAT, B.G.; LISS, A.R. - **Factors and mechanisms influencing bone grow.** New York, 1982.

VEAU, V. - Hasenscharten menschlicher Keimlinge auf der Stufe 21-23 mm SSL. **Anat. Embryol, Berlin**, **108**: 459, 1938. Apud GOLLOP, T.R. - **Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal.** São Paulo, 1981 [Tese - Doutorado em Ciências - Universidade de São Paulo (USP)].

VERLOES, A., GILLEROT, Y.; WALCZAK, E.; VAN MALDERGEM, L.; KOULISCHER, L. - Acromelic frontonasal "dysplasia": further delineation of a subtype with brain malformation and polydactyly (Toriello syndrome). **Am. J. Med. Genet.**, **42**: 180-183, 1992.

VERLOES, A. & LESENFANTS, S. - A new form of mandibulofacial dysostosis with macroblepharon and macrostomia. **Clin. Dysmorphol.**, **6**: 21-24, 1997.

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

VITIELLO, B.; RICCIUTI, A.; STOFF, D.; BEHAR, D.; DENCKLA, M.B. - Reliability of subtle (soft) neurological signs in children. **J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry**, **28**: 749-753, 1989.

WANG, J. & SHACKLEFORD, G.M. - Murine Wnt10a and Wnt10b: cloning and expression in developing limbs, face and skin of embryos and in adults. **Oncogene**, **13**: 1537-1544, 1996.

WANG, P.P.; DOHERTY, S.; HESSELINK, J.R.; BELLUGI, U. - Callosal morphology concurs with neurobehavioral and neuropathological findings in two neurodevelopmental disorders. **Arch. Neurol.**, **49**: 407-411, 1992.

WARKANY, J. BOFINGER, M.; BENTON, C. - Median cleft face syndrome in half sisters. Dilemmas in genetic counseling. **Teratology**, **8**: 273-286, 1973.

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

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

WILMING, L.G.; SNOEREN, C.A.S.; VAN RIJSWIJK, A.; GROVELD, F.; MEIJERS, C. - The murine homologue of HIRA, a DiGeorge syndrome candidate gene, is expressed in embryonic structures affected in human CATCH22 patients. **Hum. Mol. Genet.**, 6: 247-258, 1997.

WILROY, R.S.JR. – Median cleft face syndrome. In BUYSE, M.L. – **Birth Defects Encyclopedia**. Blackwell Scientific Publications, Inc, 1990.

WINTER, R.M. - Recent molecular advances in dysmorphology. **Hum. Mol. Genet.**, 4: 1699-1704, 1995.

WITELSON, S.F. & KIGAR, D.L. – Anatomical development of the corpus callosum in humans: a review with reference to Sex and cognition. In: MOLFESE, D.L. & SEGALOWITZ, S.J.- **Brain lateralization in children developmental implications**. New York: Guilford Press, 1988: 35-57.

WITELSON, S.F. – Wires of the mind: anatomical variation in the corpus callosum in relation to hemispheric specialization and integration. In: LEPORÉ, F.; PTITO, M.; JASPER, H.H. (edit.) – **Two hemispheres: one brain, functions of the corpus callosum**. New York: Alan R. Liss, 1986, 17: 117-137.

WOICIECHOWSKY, C.; VOGEL, S.; MEYER, B.U.; LEHMANN, R. - Neuropsychological and neurophysiological consequences of partial callosotomy. **J. Neurol. Sci.**, 41: 75-80, 1997.

YAKOVLEV, P.I. & LECOURS, A.R. – The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: MINKOWSKI, A. ed. **Regional development of the brain in early life**. Philadelphia: DAVIS, F.A., 1967

YOCOTA, A.; MATSUKADO, Y.; FUWA, I.; MOROKI, K.; NAGAIRO, S. - Anterior basal encephalocele of the neonatal and infantile period. **Neurosurgery**, 19: 468-478, 1986.

ANEXO 1

Anexo 1

Tabela 45 : Sexo, idade, cariótipo e dados antropométricos dos pacientes por ocasião do 1º exame

Nº DO PACIENTE	CARIÓTIPO	SEXO	IDADE	PESO (Kg)	ESTATURA (cm)	DICE (cm)	DICI (cm)
1	46,XY	M	16a	45	167	12	6,8
2	46,XX	F	14a	49,1	159	11	4,5
3	46,XX	F	13a	41	173	11,5	5,5
4	46,XX	F	1a2m	10	75	9,5	3,7
5	46,XY	M	6a	31	121	10	3,5
6	46,XX	F	14a	52	168	0	0
7	46,XY	M	29a	98	186	11,5	4
8	46,XY	M	9a	33	132	9,7	3,6
9	46,XX	F	6a	24	126	11,5	9,3
10	46,XX	F	16a	54	158	9,5	4,8
11	46,XY	M	10a	33	130	10,5	5
12	46,XX	F	2a3m	13,14	88,5	10,3	3,5
13	46,XX	F	5a	13,8	90	10	5
14	46,XX	F	2a7m	13	89	8,5	3,7
15	46,XX,INV(9)	F	18m	8	76	9	3,3
16	46,XX	F	2a8m	13	96	9,3	3,7
17	46,XY	M	7a	47	1,19	11	5,2
18	46,XY	M	7a	21	123	9,5	3,5
19	46,XX	F	10a	24,3	124	10	5
20	46,XX	F	24a	47	145	11	4
21	46,XX	F	11m	7,5	73	8,5	4
22	46,XX	F	11m	8	70	10	5
23	46,XX/47,XX,+MA	F	11a	55	1,5	10	3,8
24	46,XY,add(22)(p13)	M	30a	78	1,71	11	4,4

M: masculino, F: feminino, a: anos; m: meses; DICE: distância intercantal externa;

DICI: distância intercantal interna

Tabela 46: Antecedentes familiares, gestacionais e neonatais dos Grupos I e II

Nº DO PACIENTE	ANTECEDENTES FAMILIAIS	ANTECEDENTES GESTACIONAIS	ANTECEDENTES NEONATAIS
1	Tio paterno e prima materna com epilepsia	Espancamento no 1º semestre da gestação, uso de anovulatórios	Cianose generalizada, (semana)
2	Tia epiléptica na infância	NDN	Hipotonia
3	Primo materno com fenda palatina	Hipertensão	Sucção débil
4	Avó paterna com diabetes tipo II	Hemorragias no 3º mês, uso de anovulatórios	Hipotonia
5	NDN	Hemorragia até o 4º mês, mioma uterino	Hipotonia, icterícia
6	Mãe e primo epiléticos, prima com diabetes	Epilepsia	Baixo peso
7	Avó materna diabética	Emese diária até o 4º mês	NDN
8	Tio materno com fenda palatina e lábio leporino	Trauma abdominal no 4º mês	Hipotonia
9	Tia paterna surdo-muda	Rubéola 6º mês, uso de anovulatórios e tranquilizantes	Cianose generalizada
10	Avó materna diabética e com cardiopatia adquirida	Uso de anovulatórios, pai teve diabetes (tratada)	NDN
11	NDN	Cólicas intensas, movimentos fetais diminuídos	Hipotonia
12	Tio materno surdo-mudo	Gravidez gemelar	Baixo peso
13	NDN	Uso de anovulatórios	Bolsa rota há mais de 24hs, aspiração meconial, cianose generalizada
14	Tio materno diabético	Hipotensão, hemorragia no 3º mês	NDN
15	Bisavó materno diabético, tia materna com fenda palatina	Hemorragia no 6º mês por 8 dias	Pré-termo, bolsa rota há mais de 24hs, cianose generalizada, hipotonia
16	Primo materno com crises epiléticas e morte neonatais	Queda no 4º mês, movimentos fetais diminuídos	NDN
17	Avó e tia maternas diabéticas, primo com epilepsia, primo irmão materno com diabetes	Hipertensão grave	Bolsa rota há mais de 24hs
18	Avó paterna diabética, mãe com epilepsia na infância	Hiperêmese, insuficiência cardíaca (febre reumática) uso de dicumarol (Marcoumar) até o 2º mês	NDN
19	Irmão com crises epiléticas e cardiopatia	Hipertensão, Pré-eclâmpsia	Pré-termo, cianose, hipotonia
20	Irmã com quadro semelhante ao irmão, diabética, irmão com atraso escolar	SI	NDN
21	Tia materna diabética, mãe com diabetes (20), tia com quadro semelhante ao irmão	Cólicas intensas, movimentos fetais diminuídos	Cesária, baixo peso, hipotonia
22	Primo com DM	NDN	NDN
23	Primo com fenda labial bilateral, osso nasal aprofundado	NDN	Hipotonia
24	NDN	Hipertensão, hiperemese	Hipotonia

NDN: nada digno de nota, SI: sem informação

Tabela 47 : Alterações faciais no Grupo I

SINAIS FACIAIS DO GRUPO I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	TOTAL
Implantação de cabelos em "V" na frente	+	+			+	+	+			+	+	+	8/12
Implantação baixa de cabelos na nuca	+	+	+										3/12
Implantação baixa de cabelos na frente					+	+							2/12
Implantação irregular de cabelos na frente			+		+				+	+			4/12
Face achatada			+										1/12
Fronte curta			+										1/12
Fronte alta					+								1/12
Assimetria facial											+		1/12
Encefalocele frontal			+							+			2/12
Orelhas de implantação baixa	+			+	+	+		+	+	+	+		8/12
Orelhas inclinadas para trás	+			+	+	+		+	+	+	+		8/12
Orelhas dismórficas					+					+			2/12
Estenose de conduto auditivo externo									+				1/12
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12/12
Epicanto	+		+			+			+		+	+	5/12
Telecanto		+								+	+		3/12
Sobrancelha anômala				+	+	+	+		+				5/12
Fenda palpebral oblíqua para baixo			+			+							2/12
Fenda palpebral estreita									+				1/12
Ausência de base, ponta e septo nasais									+				1/12
Base nasal larga	+	+	+		+		+	+		+	+	+	9/12
Base nasal plana	+	+	+				+						4/12
Base nasal alta						+							1/12
Sulco nasal mediano	+	+		+		+	+				+	+	7/12
Fissura de asa nasal			+		+			+	+	+			5/12
Ponta nasal larga	+												1/12
Columela bífida												+	1/12
Narinas separadas	+		+						+	+			4/12
Narinas assimétricas			+										1/12
Trave fibrosa no filtro		+											1/12
Hipoplasia de septo nasal			+										1/12
Ausência de ponte nasal			+						+	+			3/12
Estenose de coana			+	+									2/12
Assimetria de coanas											+	+	2/12
Fístula nasal				+									1/12
Hipoplasia alar					+								1/12
Filtro nasal apagado	+												1/12
Filtro nasal longo					+	+							2/12
Hipoplasia malar	+						+		+		+		4/12
Micrognatia						+							1/12
Fissura labial unilateral	+		+										2/12
Fissura labial bilateral								+					1/12
Entalhe mediano em lábio superior		+							+				2/12
Fissura palatina	+		+		+			+	+		+		6/12
Palato ogival	+		+	+				+		+	+		6/12
Palato alto		+				+						+	3/12
Freio lingual curto						+							1/12
Implantação dentária anômala						+	+		+	+			4/12

+ = positivo

Tabela 48: Alterações faciais do Grupo II

SINAIS FACIAIS DO GRUPO II	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	TOTAL
Implantação de cabelos em "V" na frente						+	+				+	+	4/12
Implantação alta de cabelos na nuca								+	+				2/12
Implantação alta de cabelos na frente		+			+				+	+			4/12
Fronte proeminente			+										1/12
Fronte estreita						+							1/12
Hemangioma frontal				+									1/12
Assimetria facial							+						1/12
Orelhas de implantação baixa			+	+					+		+		4/12
Orelhas inclinadas para trás	+		+	+		+			+				5/12
Orelhas dismórficas			+	+			+						3/12
Estenose de conduto auditivo externo							+						1/12
Hipertelorismo ocular	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12/12
Epicanto		+					+		+		+		4/12
Telecanto					+								1/12
Sobrancelha anômala					+				+		+		3/12
Fenda palpebral oblíqua para baixo	+			+	+	+		+		+	+		7/12
Fenda palpebral oblíqua para cima			+				+						2/12
Fenda palpebral assimétrica	+												1/12
Sinofre								+			+		2/12
Opacificação de córnea							+						1/12
Base nasal larga	+	+		+	+		+		+		+		7/12
Base nasal plana											+		1/12
Sulco nasal mediano	+	+	+	+	+	+			+	+	+		9/12
Fissura de asa nasal							+	+				+	3/12
Ponta nasal alargada		+		+	+						+	+	5/12
Ponte nasal alta								+					1/12
Narinas antevertidas			+		+								2/12
Narinas assimétricas							+			+			2/12
Ausência de corpo nasal					+								1/12
Ausência de ponte nasal										+			1/12
Hipoplasia alar			+				+						2/12
Filtro nasal longo		+											1/12
Filtro nasal curto					+								1/12
Filtro nasal apagado											+		1/12
Hipoplasia malar						+			+				2/12
Micrognatia			+								+	+	3/12
Retrognatia			+								+	+	3/12
Macrostomia							+						1/12
Comissura bucal desviada para baixo			+		+								2/12
Lábio superior arqueado									+				1/12
Úvula bifida					+								1/12
Palato ogival			+				+						2/12
Palato alto	+	+		+	+	+		+	+		+	+	9/12
Palato estreito				+						+	+		3/12
Implantação dentária anômala												+	1/12

+ = positivo

Tabela 49 : Sinais extra-faciais do Grupo I

OUTROS SINAIS DO GRUPO I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	TOTAL
Tórax proeminente			+										1/12
Escoliose			+					+					2/12
Clinodactilia 5º(mãos)	+	+											2/12
Hipoplasia de metacarpianos					+	+							2/12
+ de 6 verticilos					+	+			+				3/12
Pé plano				+									1/12
Hipoplasia de 5ºartelho	+		+										2/12
Sobreposição do 2º sobre o 3º artelhos				+									1/12
Aumento da distância hálux-2º dedo					+								1/12
Cúbito valgo										+			1/12
Criptorquidia					+								1/12

+ = positivo

Tabela 50 : Sinais extra-faciais do Grupo II

OUTROS SINAIS DO GRUPO II	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	TOTAL
Tórax em escudo			+										1/12
Tórax escavado					+	+	+					+	4/12
Cintura escapular estreita				+									1/12
Mamilos invertidos/hipoplásicos												+	1/12
Escoliose					+	+	+	+					4/12
Lordose								+					1/12
Cifose												+	1/12
Fóvea coccígea		+	+										2/12
Diástase de mm reto abdominais			+										1/12
Hérnia umbilical			+		+								2/12
Hérnia inguinal					+								1/12
Clinodactilia 5º(mãos)		+					+				+		3/12
Camptodactilia													+
Hipoplasia de metacarpianos					+							+	2/12
Ectrodactilia			+										1/12
Dimple				+									1/12
Pé plano					+							+	2/12
Polidactilia			+										1/12
Sobreposição do 2º sobre o 3º artelhos	+												1/12
Aumento da distância hálux-2º dedo	+												+
Sulco entre o 1º e 2º artelhos	+												+
Encurtamento de membros inferiores									+	+			2/12
Linfedema de membros				+									1/12
Inversão peno-escrotal					+								1/12
Criptorquidia					+								1/12
Redução da distância ânus-intróito vaginal	+	+							+	+			4/12
Pregueamento de grandes lábios	+												1/12
Hipoplasia de grandes lábios								+	+				2/12
Hipoplasia de pequenos lábios										+			1/12
Hirsutismo			+						+				2/12

+ = positivo; mm: músculos.

Tabela 51: Avaliação antropométrica neurológica e alterações na forma do crânio no grupo I

Nº do paciente	Idade	PC (cm)	BA (cm)	AP (cm)	IC=BA/AP	Forma do crânio
1	16a	54	28	34	0,82	Dolicocefalia, frente abaulada, glabella proeminente
2	14a	59	33	36	0,91	Dolicocefalia, macrocefalia, occipital plano, falha parcial em osso frontal
3	13a	54,5	30	33	0,9	Dolicocefalia, falha parcial em osso frontal, frente proeminente
4	1a2m	46	26	28	0,92	Proeminência bitemporal
5	13a	57	39	35	1,11	Braquicefalia, occipital plano, glabella proeminente, frente alta, linha de tecido conjuntivo na LM frontoparietal
6	20a	55	34,5	31	1,11	Braquicefalia, proeminência bitemporal
7	35a	60,5	32,5	33,5	0,97	Proeminência bitemporal, macrocefalia
8	9a	53	31,5	36	0,88	Dolicocefalia, occipital plano, depressão em LM frontoparietal
9	13a	57	33	32	1,03	Falha parcial em LM do osso frontal, macrocefalia
10	24a	57	32,5	34	0,955	Dolicocefalia, falha parcial em osso frontal, macrocefalia
11	10a	51,5	32	33	0,96	Frente proeminente, depressão bitemporal e de frontal
12	3a	48,5	29	31	0,93	Proeminência bitemporal,

a: anos; m: meses; LM: linha média.

Tabela 52: Avaliação antropométrica neurológica e alterações na forma do crânio no grupo II

Nº do paciente	Idade	PC (cm)	BA (cm)	AP (cm)	IC=BA/AP	Forma do crânio
13	5a	49	31,5	31	1,016	Occipital plano, depressão frontoparietal à E
14	2a7m	47,5	29	31	0,93	Frente abaulada
15	3a6m	51,5	30	34	0,88	Dolicocefalia, afundamento em tábua óssea frontal (LM)
16	2a8m	48	25	30	0,83	Dolicocefalia, frente abaulada
17	13a	56	30,5	33	0,92	Occipital plano, afundamento em tábua óssea frontal (LM)
18	7a	53	30	34	0,882	Dolicocefalia
19	10a	50	30	25,5	1,17	Braquicefalia, assimetria craniana, depressão parietooccipital, batente ósseo em LM
20	28a	54	30	32	0,93	Retração biparietal
21	4a	48,5	27,5	32	0,85	Retração biparietal, dolicocefalia
22	7a	51	30	31	0,96	Retração biparietal
23	18a	54	34	35	0,97	Afundamento em tábua óssea frontal (LM)
24	30a	59	30,5	34	0,89	Dolicocefalia, macrocefalia, afundamento em tábua óssea frontal (LM)

a: anos; m: meses; LM: linha média, E: esquerda.

Tabela 53: Avaliação do tono muscular no grupo I

Alterações no Tono - Grupo I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Hipotonia de MMSS ao BP	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12/12
Hipotonia de MMSS à MP	+		+			+	+			+	+	+	7/12
Hipotonia de MMII ao BP			+	+				+	+		+		5/12
Hipotonia de MMII à MP			+										1/12

+ = positivo; BP: balanço passivo; MP: movimentação passiva.

Tabela 54: Avaliação do tono muscular no grupo II

Alterações no Tono - Grupo II	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	Total
Hipotonia de MMSS ao BP	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12/12
Hipotonia de MMSS à MP	+		+	+	+	+	+		+	+			8/12
Hipotonia de MMII ao BP	+	+	+		+	+	+						6/12
Hipotonia de MMII à MP	+		+			+	+						4/12

+ = positivo; BP: balanço passivo; MP: movimentação passiva.

Tabela 55: Avaliação da fala no grupo I

FALA - GRUPO I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	TOTAL
Normal		+	+	+	+	+	+		+	+	+		9/12
Dislalia de troca	+							+					2/12
Dislalia de supressão												+	1/12

+ = positivo

Tabela 56: Avaliação da fala no grupo II

FALA - GRUPO II	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	Total
Normal	+		+		+	+		+			+	+	7/12
Lalação							+			+			2/12
Dislalia de troca		+							+				2/12
Dislalia de troca e supressão				+									1/12

+ = positivo

Tabela 57: Principais alterações na coordenação no grupo I

Coordenação -Grupo I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Normal		+					+			+			3/12
Dismetria	+							+					2/12
Disdiadococinesia					+						+	+	3/12
Tremor final			+	+	+	+			+		+		7/12
Pinça incompleta (>11m)				+								+	2/12

+ = positivo

Tabela 58: Principais alterações na coordenação no Grupo II

Coordenação -Grupo II	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	TOTAL
Normal		+			+			+				+	4/12
Dismetria						+	+			+	+		4/12
Disdiadococinesia	+					+	+	+	+				5/12
Tremor final	+		+	+									3/12
Pinça incompleta (>11m)			+	+			+			+	+		5/12

+ = positivo

Tabela 59: Principais alterações na análise de nervos cranianos no Grupo I

Nervos Cranianos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Normal			+										1/12
Nistagmo ao olhar externo lateral	+			+									2/12
Nistagmo de fixação horizontal		+					+			+		+	4/12
Estrabismo divergente									+			+	2/12
Estrabismo convergente	+			+						+	+		4/12
Hipomimia frontal em LM	+	+			+	+		+	+	+			7/12
Hipoacusia						+	+	+			+	+	5/12

+ = positivo; LM: linha média.

Tabela 60: Principais alterações na análise de nervos cranianos no Grupo II

Nervos Cranianos	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	Total
Normal		+		+		+		+					4/12
Nistagmo ao olhar externo lateral										+	+		2/12
Nistagmo de fixação horizontal	+						+						2/12
Estrabismo convergente	+		+					+	+	+	+		6/12
Hipomimia frontal em LM	+				+								2/12
Hipoacusia			+							+		+	3/12

+ = positivo; LM: linha média.

Tabela 61: Resultado da avaliação oftalmológica dos pacientes do grupo I

Número do paciente	Aval Oftalmológica
1	Estrabismo convergente à E
2	Normal
3	Normal
4	Estrabismo convergente
5	Opacidade em estrias em cápsula posterior à D
6	Estrabismo intermitente
7	Opacidade sub-capsular posterior bilateral, fora do eixo visual
8	Normal
9	Agnesia de tarso superior E, diminuição da função do músculo elevador da pálpebra (bilateralmente), limitação das versões oculares, estrabismo divergente, simbléfaro lateral, canal lacrimal D atópico, palidez de papila
10	Estrabismo convergente, miopia
11	Estrabismo convergente, miopia
12	Estrabismo divergente

D: direito; E: esquerdo

Tabela 62: Resultado da avaliação oftalmológica dos pacientes do Grupo II

Número do paciente	Aval Oftalmológica
13	Estrabismo convergente, exotropia
14	Coloboma de íris as 6 hs parcial em olho D e subtotal em olho E, nevus angiomatoso superciliar
15	Estrabismo convergente
16	Megalopapila em olho D, lesão pigmentar superior peripapilar em olho D, retina plicada em olho E
17	Ambliopia, áreas hipoplásicas de epitélio pigmentar da retina em mácula E, traves vítreas com tração, opacidade de cristalino cortical em região antero-temporal
18	Estrabismo intermitente
19	Leucoma central vascularizado, alteração epitelial corneana com espessamento de nervos e vasos periféricos no olho E. Ceratite puntata e opacidade neovascular em olho D
20	Estrabismo convergente
21	Estrabismo convergente
22	Estrabismo intermitente e nistagmo
23	Exotropia, estrabismo convergente discreto
24	NR

D: direito; E: esquerdo; NR: não realizado

Tabela 63: Avaliação otorrinolaringológica do grupo I

Número do paciente	Av. Otorrinolaringológica	Av. Audiométrica	BERA
1	Fenda palatina em V, palato ogival	Normal	NR
2	Palato ogival	Normal	NR
3	Fenda palatina em V, palato ogival	Normal	NR
4	Palato ogival, pits nasais	NR	NR
5	Fissura labial (0-14) de Tessier, orelhas implantação baixa	Normal	NR
6	Normal	Normal	NR
7	Perfuração de septo nasal anterior	Hipoacusia à D	Hipoacusia neurosensorial em frequências agudas à D
8	Normal	Hipoacusia à D	NR
9	Estenose de CAE, ausência de pirâmide nasal, fenda palatina e fissura de Tessier (0-14)	Hipoacusia bilateral	Hipoacusia condutiva
10	Estenose de orifício nasal D, palato ogival	Normal	NR
11	Normal	Hipoacusia bilateral	NR
12	Normal	Hipoacusia à D	NR

D: direito; CAE: conduto auditivo externo; NR: não realizado

Tabela 64: Avaliação otorrinolaringológica do Grupo II

Número do paciente	Av. Otorrinolaringológica	Av. Audiométrica	BERA
13	Normal	NR	NR
14	Normal	Normal	NR
15	Palato ogival	Hipoacusia à D	Normal
16	Palato ogival, desvio de septo nasal para E	Aumento de latência de respostas	Normal
17	Normal	Normal	NR
18	Normal	Normal	NR
19	Estenose de conduto auditivo externo, microtia, palato ogival	Hipoacusia bilateral	Hipoacusia profunda
20	Normal	NR	NR
21	Normal	NR	NR
22	NR	NR	NR
23	Normal	Hipoacusia bilateral	Disacusia condutiva
24	Normal	Hipoacusia bilateral	Hipoacusia profunda

D: direito; E: esquerdo; NR: não realizado

Tabela 65: Resumo da avaliação neurológica do Grupo I

Principais alterações no exame neurológico - Grupo I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Forma do Crânio	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12
Fala	+							+				+	3
Tono	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12
Equilíbrio Dinâmico				+	+			+			+	+	5
Coordenação Apendicular	+		+	+	+	+		+	+		+	+	9
Nervos Cranianos	+	+		+	+	+		+	+	+	+	+	11
Convulsões/Epilepsia		+								+	+		3
Total de alterações de cada paciente	5	4	3	5	5	4	2	6	4	4	6	6	

Tabela 66: Resumo da avaliação neurológica do Grupo II

Principais alterações no exame neurológico - Grupo II	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	Total
Forma do Crânio	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12
Fala		+		+			+		+	+			5
Tono	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12
Equilíbrio Estático	+					+	+			+			4
Equilíbrio Dinâmico	+		+	+		+	+	+	+	+	+		9
Coordenação Apendicular	+		+	+		+	+	+	+	+	+		9
Nervos Cranianos	+		+		+		+		+	+	+	+	8
Convulsões/Epilepsia			+	+		+	+			+			5
Total de alterações de cada paciente	6	3	6	6	3	6	8	4	6	8	5	3	

Tabela 67: Avaliação Neurorradiológica do Grupo I

Rx de crânio		Tomografia computadorizada		Ressonância Magnética	
1	Hiperteleorbitismo	Assimetria encefálica D>E, desvio de LM para E, ventrículos laterais assimétricos e dilatados, sinais de disgenesia de corpo caloso	Agenesia de corpo caloso, colpocefalia, erro de migração	Normal	
2	Hiperteleorbitismo	Pólipos em seios paranasais		Áreas de heterotopia nodular	
3	Crânio anterior bifido, hiperteleorbitismo, fenda maxilar mediana	Espessamento de lâmina cribiforme e da lâmina perpendicular do etmóide e vômer, fenda mediana no etmóide preenchida por formação de densidade de tecidos moles, orifícios nasais afastados. Fenda palatina? Encefalocele?			
4	Hiperteleorbitismo	Sinais de atrofia fronto parietal bilateral e dilatação ventricular	NR		
5	Hiperteleorbitismo	Porencefalia parietal D, dilatação ventricular, disgenesia de corpo caloso	Disgenesia de corpo caloso, persistindo o Joelho e a porção anterior do tronco deste último; micropoligria junto ao giro frontal superior e giro do cíngulo, focos de heterotopia de substância branca parietal bilateral, colpocefalia, couro cabeludo com aspecto bocelado, esquizencefalia		
6	Crânio anterior bifido, hiperteleorbitismo, braquicefalia, fenda nasal mediana	Irregularidade no contorno ósseo, hiperostose esfenoideal, obstrução parcial dos seios esfenoideais.	Turricefalia, discreto alargamento de 4º ventrículo, malformação de Chiari tipo I.		
7	Crânio anterior bifido, hiperteleorbitismo	Normal, observa-se calcificação de plexo coróide	NR		
8	Crânio anterior bifido, hiperteleorbitismo	NR	Disgenesia de tronco e esplênio de corpo caloso, agenesia da porção cerebelar inferior (nódulo, úvula e pirâmide), anomalia de Dandy-Walker, heterotopia de substância cinzenta periventricular, colpocefalia, dilatação do 3º ventrículo e prolongamento do mesmo superiormente.		
9	Crânio anterior bifido, aplasia frontal parcial, hiperteleorbitismo	Disgenesia de corpo caloso, fissura de Tessier (0-14), fenda palatina e maxilar, agenesia de canal auditivo E, agenesia nasal e de seios paranasais, coanas hipoplásicas.	NR		
10	Encefalocele frontoetmoidal, aplasia de osso frontal à D, hiperteleorbitismo.	Lipoma em 1/3 médio de corpo caloso, anomalia fronto etmoidal com encefalocele, diminuição do diâmetro orbitário.	NR		
11	Hiperteleorbitismo	Normal	Heterotopia de substância cinzenta no hemisfério E, periventricular, sinais de polimicrogria perisilviana e frontal no hemisfério E, assimetria encefálica D>E, disgenesia de corpo caloso (hipoplasia de Joelho e tronco), assimetria cerebelar, redução bilateral dos giros retos com áreas de gliose.		
12	Hiperteleorbitismo	Normal	Normal		

D: direito; E: esquerdo; NR: não realizado

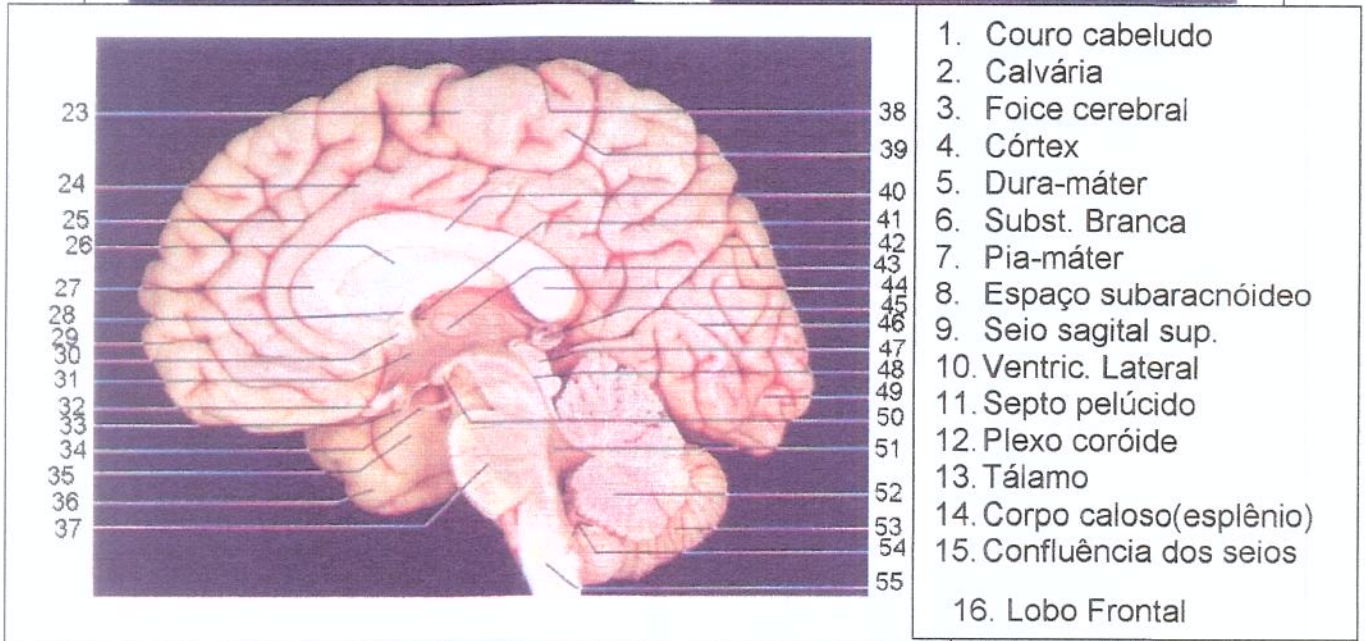
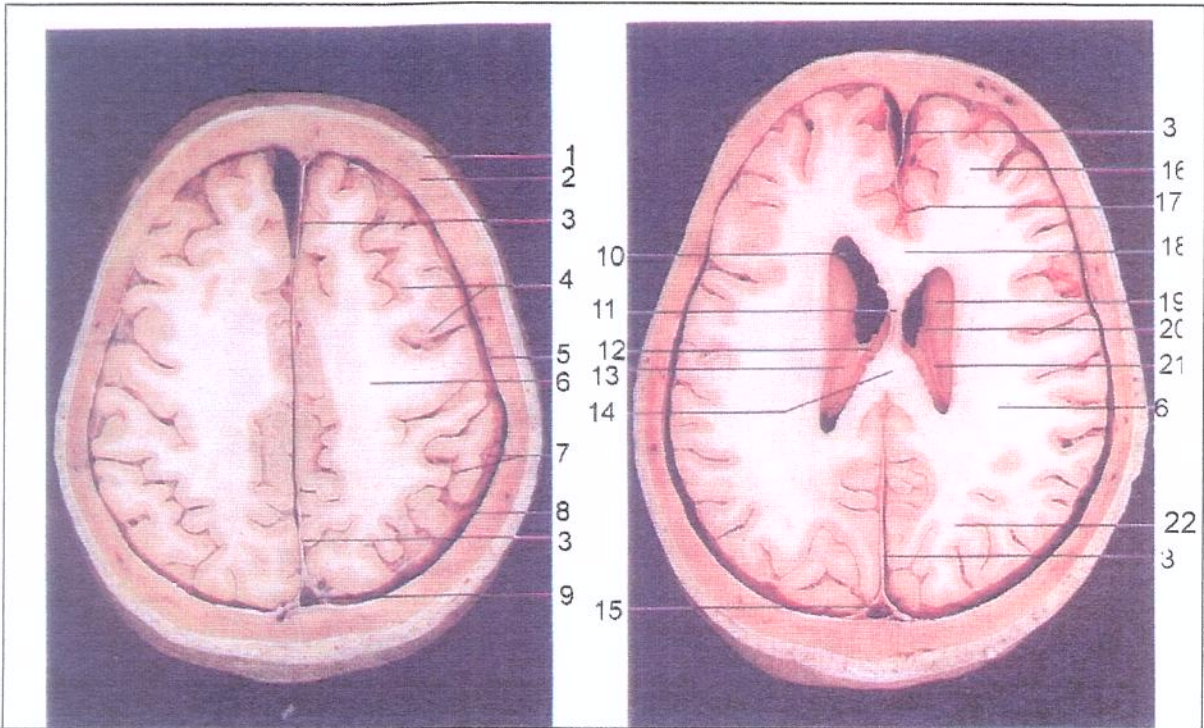
Tabela 68 : Avaliação Neurorradiológica do Grupo II

Ressonância Magnética		Tomografia computadorizada	
Nº do paciente	Rx de crânio		
13	Hiperteleorbitismo	Disgenesia de corpo caloso, cavidades orbitárias pequenas, sinais de frontalização do esfenoide	Plagiocefalia, agenesia completa de corpo caloso, heterotopia nodular em giro frontal superior E, bandas Probst, assimetria dos lobos cerebelares E>D.
14	Hiperteleorbitismo, presença de osso interparietal	Normal	Normal
15	Desproporção crânio facial, sela túrcica em "J", hiperteleorbitismo.	Sinais de atrofia nos lobos frontais, dilatação ventricular ("ex-vacuum")	NR
16	Crânio bífido, hiperteleorbitismo, sela em "J", aumento da altura do crânio, falha óssea frontal	Assimetria ventricular com dilatação à E, hipodensidade periventricular à E.	Displasia cortical nos polos frontais, assimetria de cornos anteriores, aumento de 3º, 4º ventrículo e aqueduto cerebral à E, área de hiperintensidade no TR longo nos fórcips menores(amielinização)
17	Crânio bífido, hiperteleorbitismo, falha óssea frontal	Diastase de sutura metópica, agenesia de corpo caloso	Disgenesia de corpo caloso (comprometendo o rostro e o esplênio), colpocefalia, cisto de 1 cm na glândula pineal.
18	Hiperteleorbitismo	Normal	Afilamento da medula cervical.
19	Assimetria de caixa craniana e face D>E, forames parietais alargados e assimétricos, hipoplasia de cavidade nasal e mandíbula à E, afilamento de tábua óssea interna do osso frontal, hiperteleorbitismo.	Assimetria craniana, disgenesia de corpo caloso	Agnesia de rostro do corpo caloso, deformidade craniana que leva a verticalização do tentório, redução dos hemisférios, lobos cerebelares e porção supero anterior do vermis (lóbulo central e cumen).
20	Hiperteleorbitismo	NR	Alargamento dos espaços vasculares na topografia dos núcleos da base, pequenos focos de hipersinal na substância branca profunda do lobo frontal D (gliose), velamento etmoidal e de seios maxilares.
21	Hiperteleorbitismo	Normal	Velamento de seios maxilares e etmoidais
22	Crânio bífido, hiperteleorbitismo	Fenda na porção posterior do corpo caloso, encefalocèle frontal à D associada a máformação do sistema ventricular, ectopia de substância cinzenta na região frontal do hemisfério E, hipoplasia de vermis cerebelar.	NR
23	Hiperteleorbitismo	Atrofia fronto parietal bilateral e dilatação ventricular, aumento do espaço subdural, sub-aracnóide, cisternas da base e convexidade dos hemisférios, atrofia subcortical difusa.	Hidrocefalia compensada, hipoplasia de corpo caloso, redução das dimensões da fossa posterior, sinais de redução volumétrica supratentorial.
24	Hiperteleorbitismo	NR	Alargamento dos espaços perivasculares na topografia dos núcleos da base, osso frontal retilizado, assimetria ventricular D>E, vela cortando o esplênio do corpo caloso, velamento dos seios maxilares.

D: direito; E: esquerdo; NR: não realizado

ANEXO 2

Figura 26: Cortes anatômicos axiais e sagitais do SNC



- 1. Couro cabeludo
- 2. Calvária
- 3. Foixe cerebral
- 4. Córtex
- 5. Dura-máter
- 6. Subst. Branca
- 7. Pia-máter
- 8. Espaço subaracnóideo
- 9. Seio sagital sup.
- 10. Ventric. Lateral
- 11. Septo pelúcido
- 12. Plexo coróide
- 13. Tálamo
- 14. Corpo caloso(esplênio)
- 15. Confluência dos seios
- 16. Lobo Frontal

- 17. Art. Cerebral anter.
- 18. Corpo caloso (joelho)
- 19. Núcleo Caudado
- 20. Ventrículo lateral
- 21. Estria terminal
- 22. Lobo Occipital
- 23. Giro pré central
- 24. Giro cíngulo
- 25. Sulco cíngulo
- 26. Septo pelúcido
- 27. Corpo caloso (joelho)
- 28. Fórnix
- 29. Lobo frontal

- 30. Comissura rostral
- 31. Hipotálamo
- 32. Quiasma óptico
- 33. Infundíbulo
- 34. Nervo oculomotor
- 35. Úncus
- 36. Lobo temporal
- 37. Ponte
- 38. Sulco central
- 39. Giro pré-central
- 40. Corpo caloso (tronco)
- 41. Forame interventric.
- 42. Sulco parietoccipital

- 43. Adesão intertalâmica
- 44. Corpo caloso (esplênio)
- 45. Corpo Pineal
- 46. Sulco calcarino
- 47. Colículos do mesencéf.
- 48. Aqueduto do mesencéf.
- 49. Lobo occipital
- 50. Corpo mamilar
- 51. 4º ventrículo
- 52. Vermis cerebelar
- 53. Cerebelo
- 54. Forame de Magendie
- 55. Medula oblonga

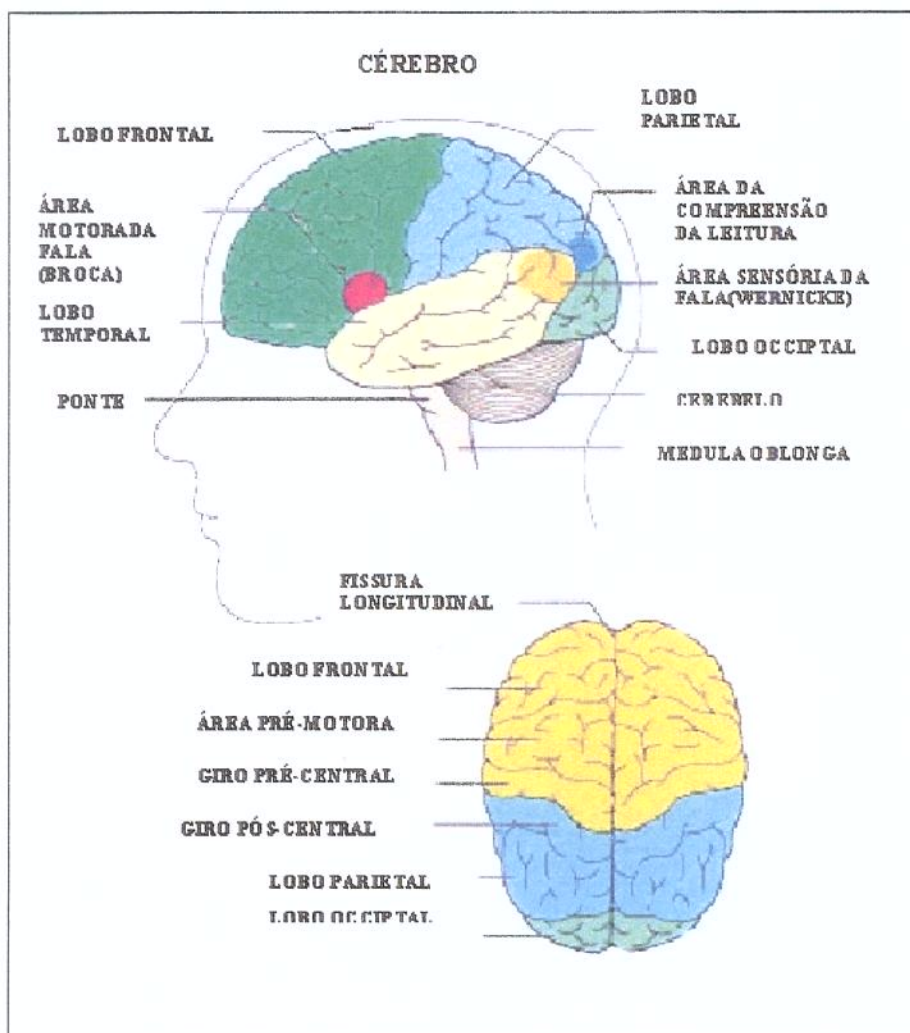


Figura 27: Divisão Cortical

Quadro 8: Correspondência anatômica das áreas avaliadas pela Bateria Luria-Nebraska, WAIS e WISC. Adaptado de CIASCA e cols. (1999)

Area	Localização
Habilidades motoras	Córtex motor(lobo frontal secundário e porção anterior, parietal, temporal, cerebelo).
Ritmo	Temporal
Habilidade Tátil	Córtex sensitivo (parietal secundário) e parieto-occipital
Tarefas perceptivas	Occipital posterior do HD e região parietal anterior no HE
Linguagem expressiva	Frontal, temporal e parietal
Linguagem receptiva	Frontal secundário HE
Memória imediata e aprendizagem	Parietal HE
Raciocínio matemático	Região terciária parieto-temporo-occipital do HE
Leitura	Região terciária parieto-occipital do HE e/ou HD e lobo temporal
Escrita	Região terciária lobo temporal, parietal e occipital do HE

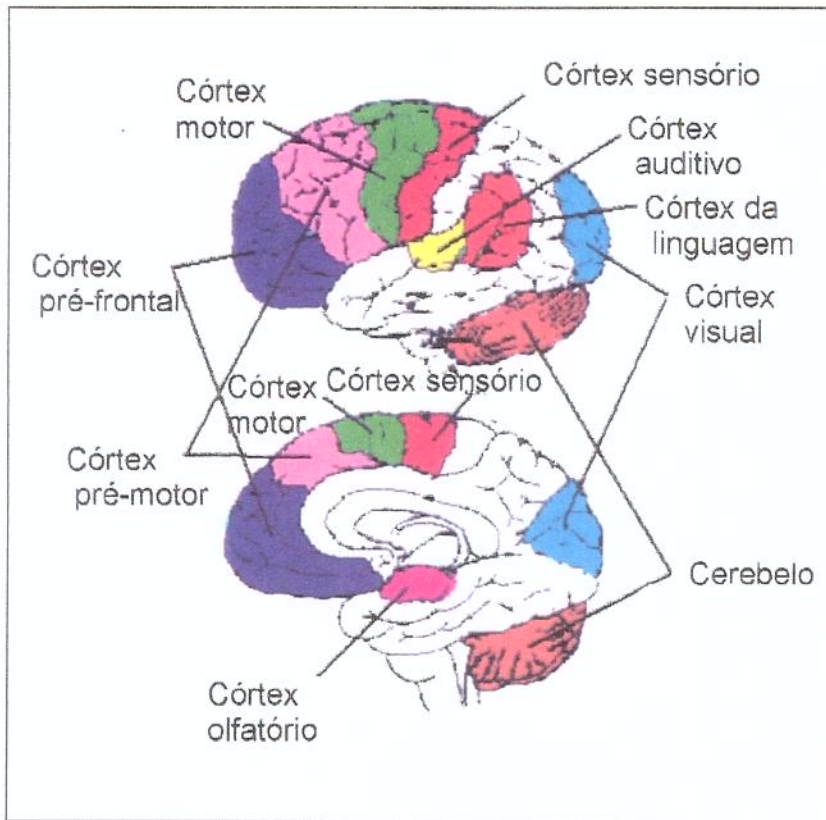
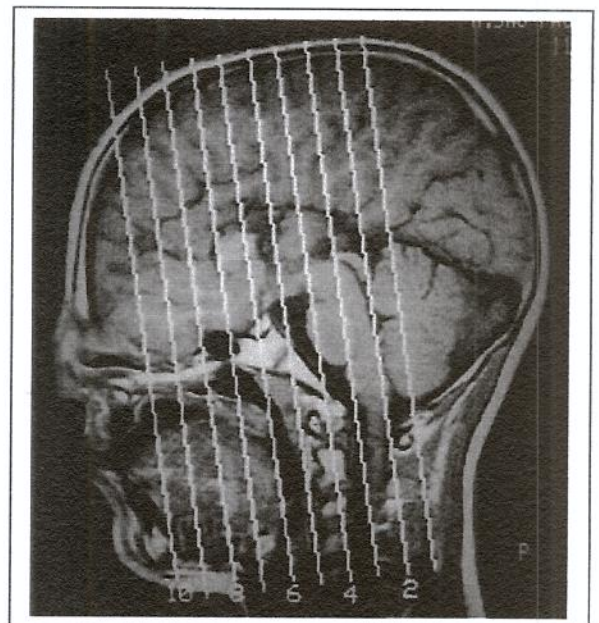
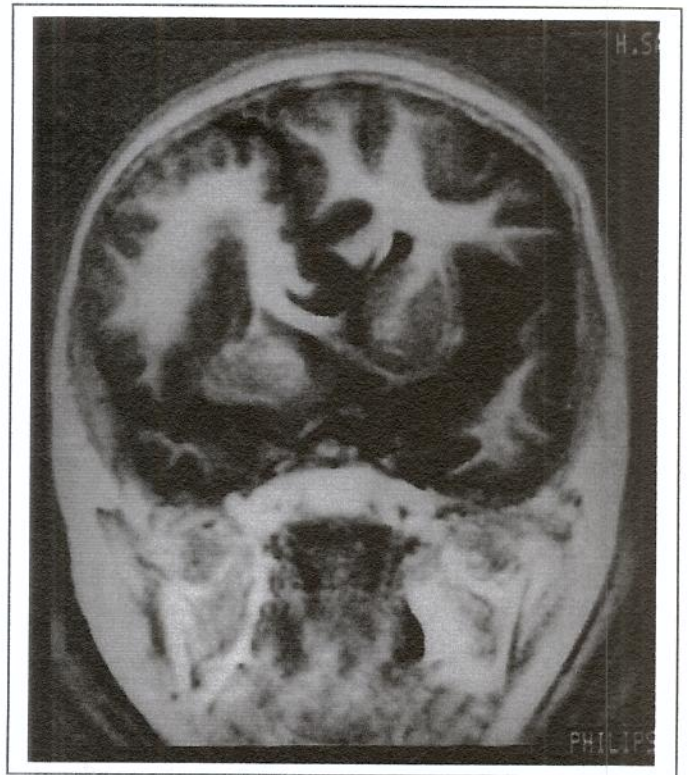
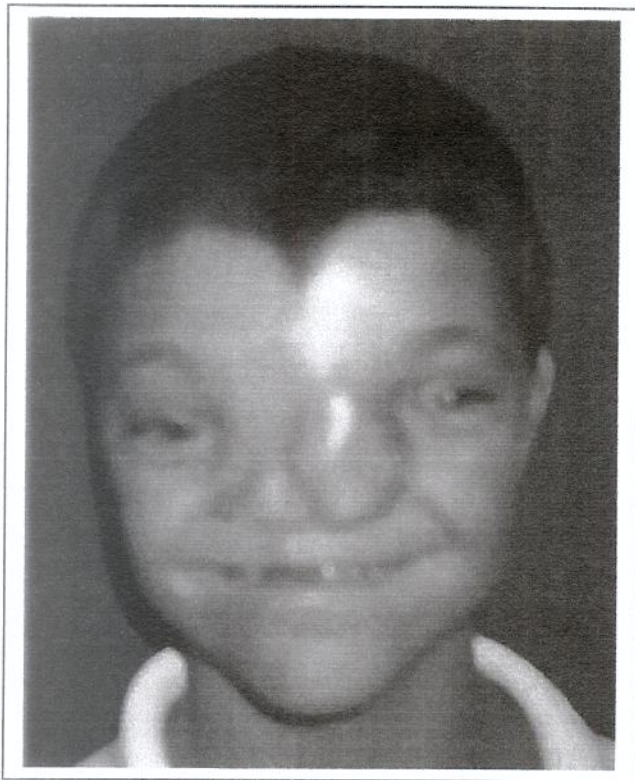


Figura 28: Divisão cortical funcional

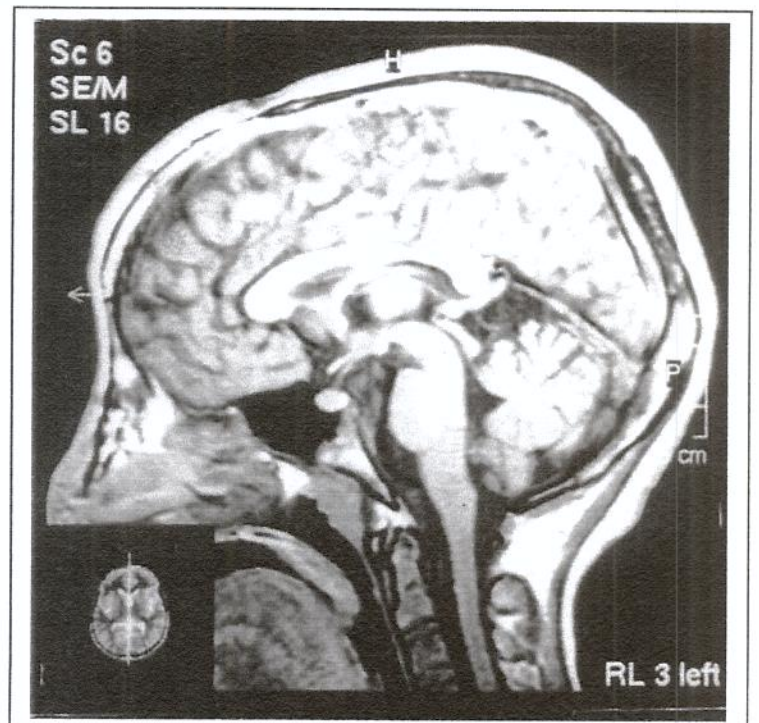
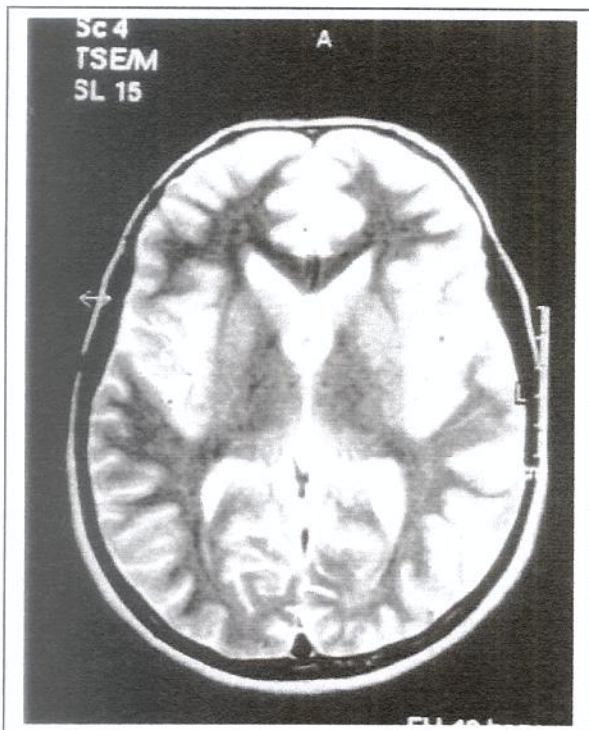
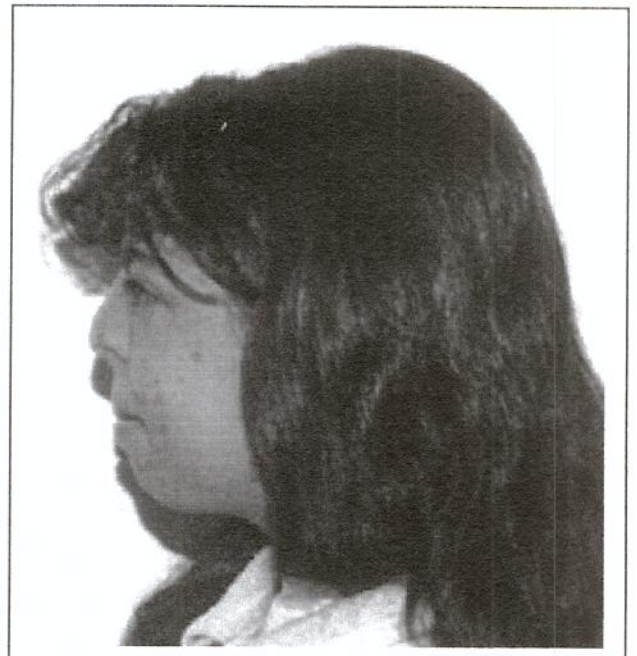
Quadro 9: Função cortical avaliada pelas provas do WISC, WAIS e Bateria Luria-Nebraska. Adaptado de CIASCA (1994)

Função cortical	WISC- WAIS	Bateria Luria-Nebraska	
Linguagem	Informação Compreensão Semelhança	Fala expressiva Fala receptiva Linguagem	Descrever fenômenos Obedecer ordens simples Compreensão de ordens Nomear objetos
Atenção Memória	Números	Reconhecer números Ritmo Memória	Memória auditiva Memória imediata
Gnosia auditiva	Aritmética	Aritmética	Números abstratos Realizar processos matemáticos
Praxia Gnosia Visual	Cubos Amar objetos Arranjo de figuras Código	Habilidade motora Coordenação fina	Coordenação viso-motora Planejamento, análise, Relações espaciais Comportamento motor básico
Gnosia Visual Praxia	Completar figuras Arranjo de figuras Códigos Cubos	Habilidade visual	Reconhecimento de objetos Comparação de figuras Compreensão de figuras Comparação visual

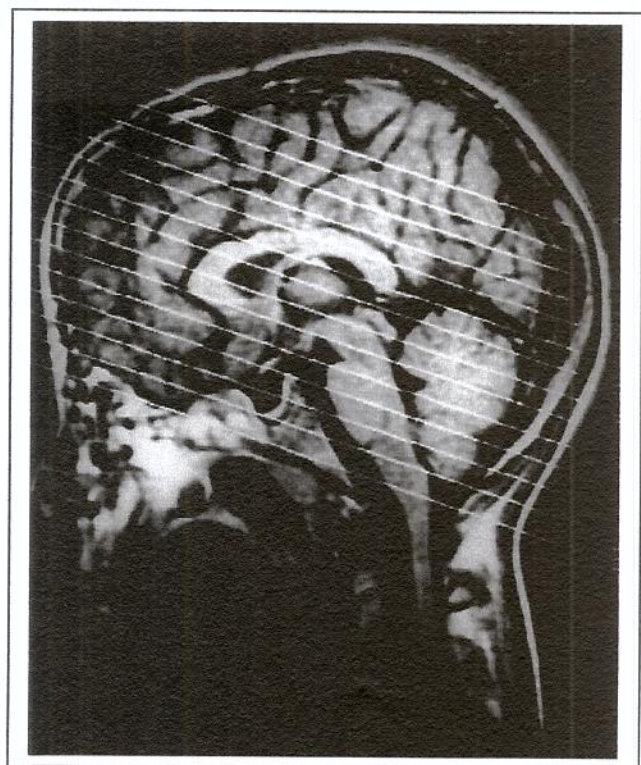
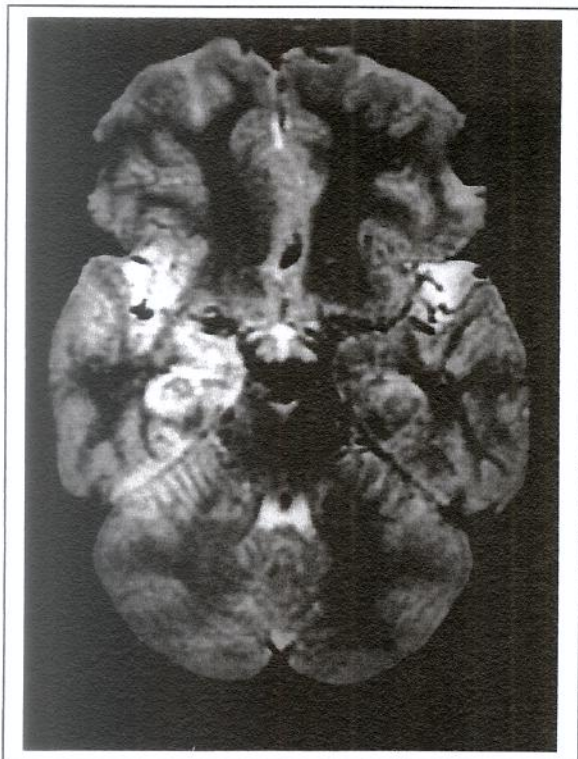
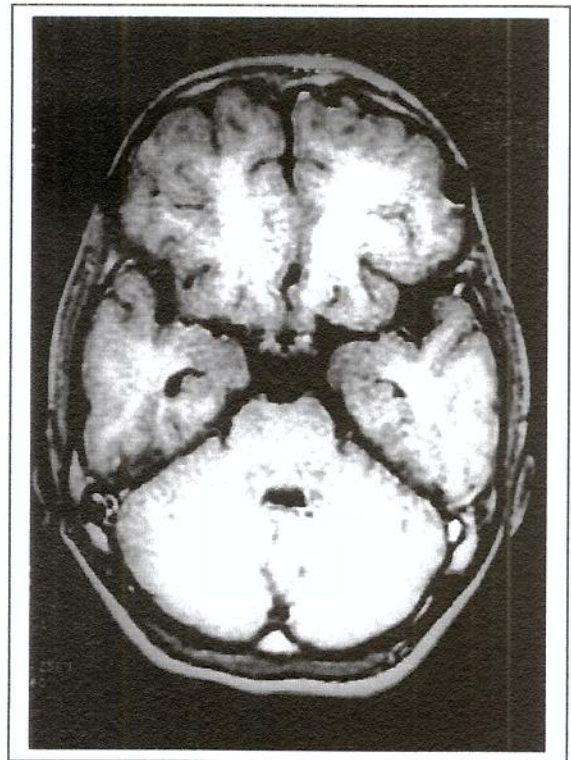
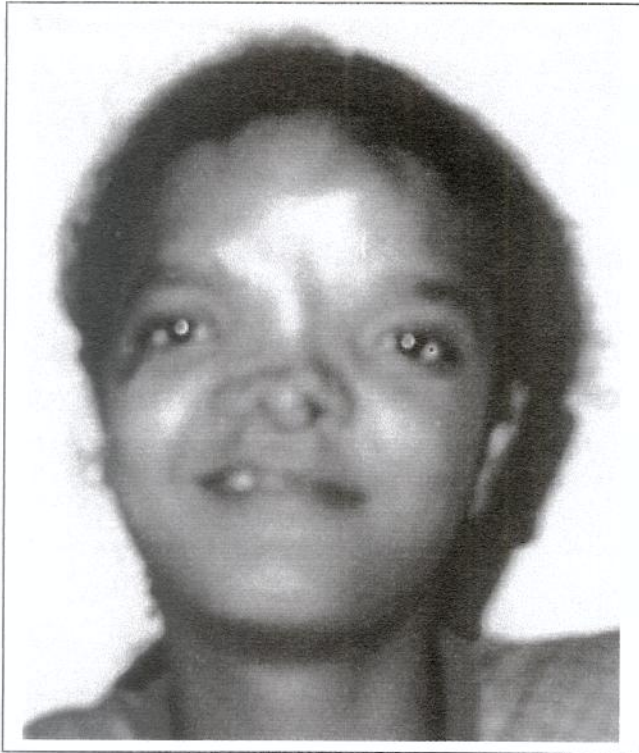
ANEXO 3



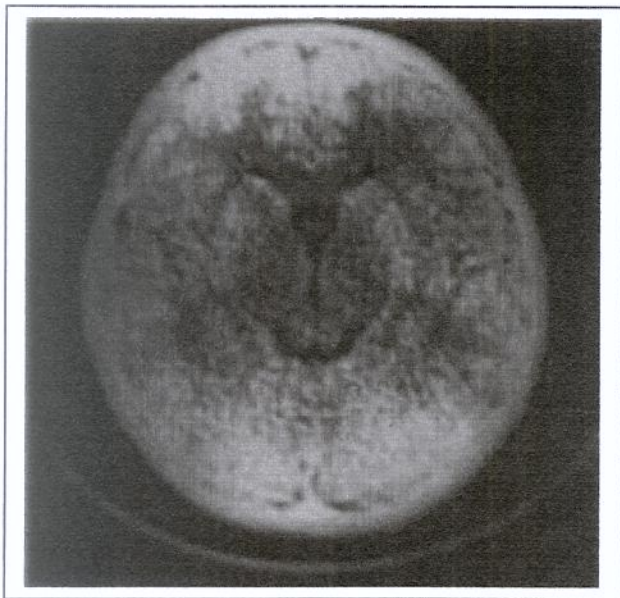
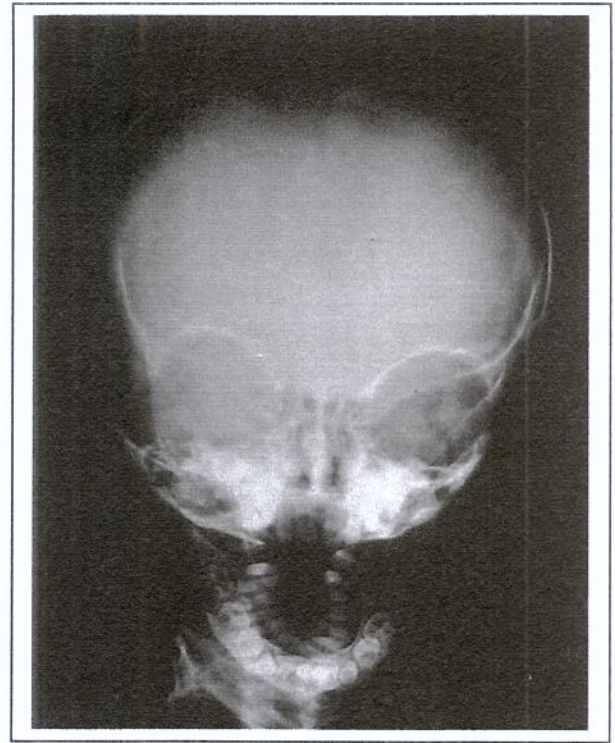
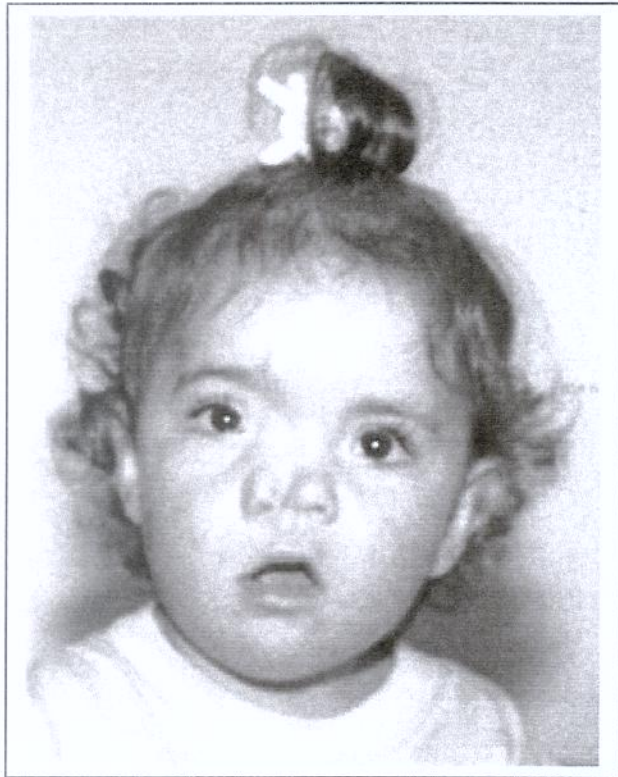
Fotos do Paciente 1: Face, RNM cortes coronal, axial e sagital



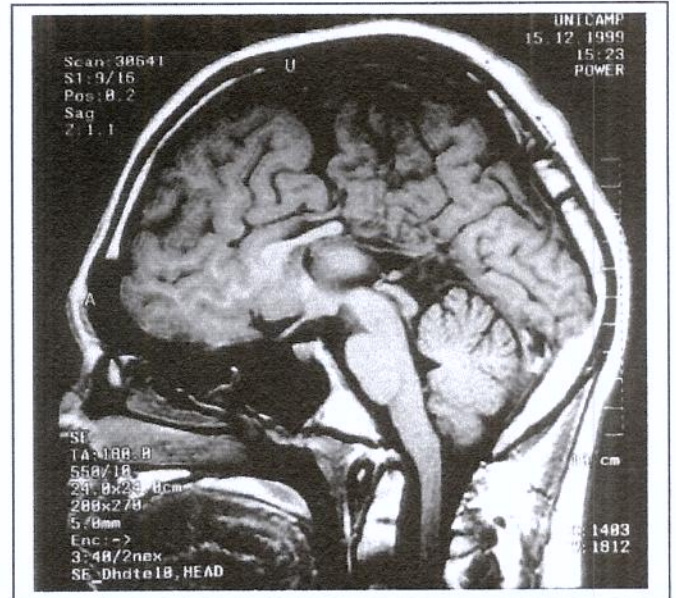
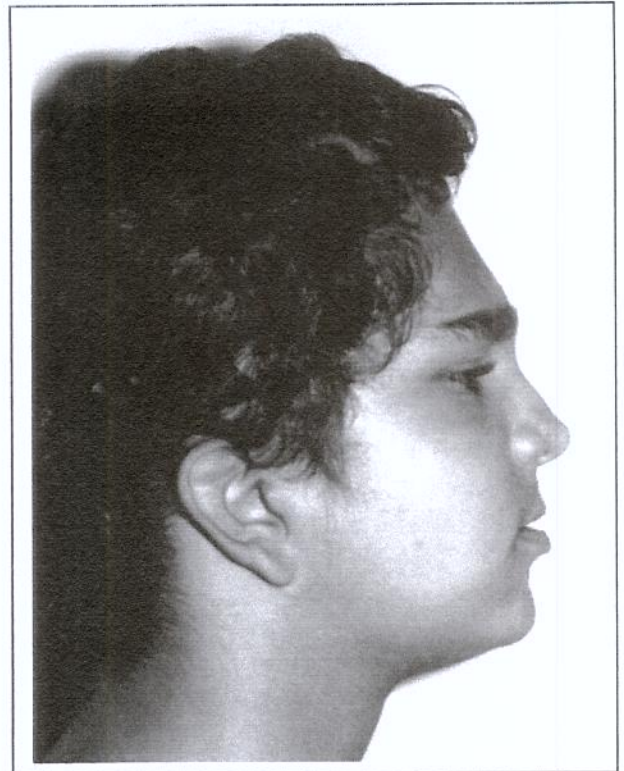
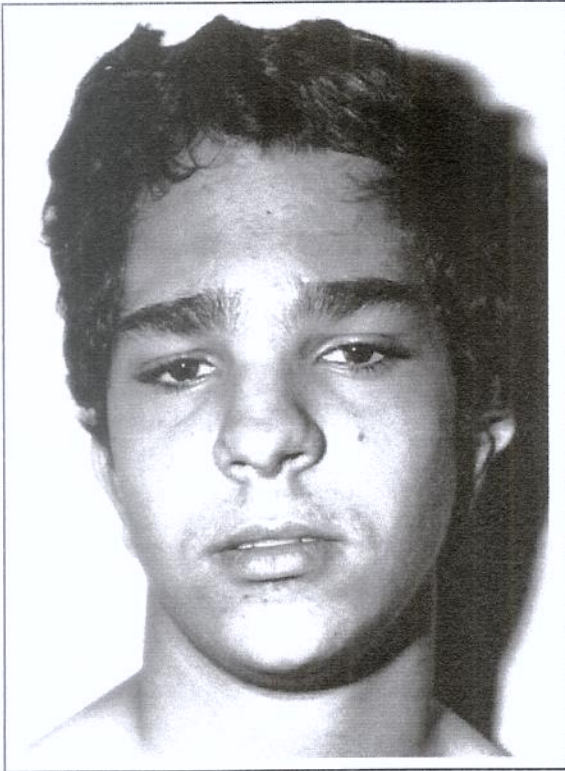
Fotos da paciente 2: Face (visão frontal e perfil); RNM cortes axial e sagital



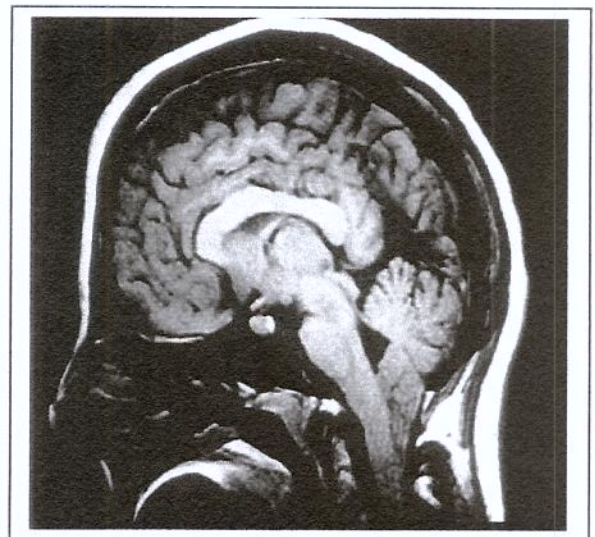
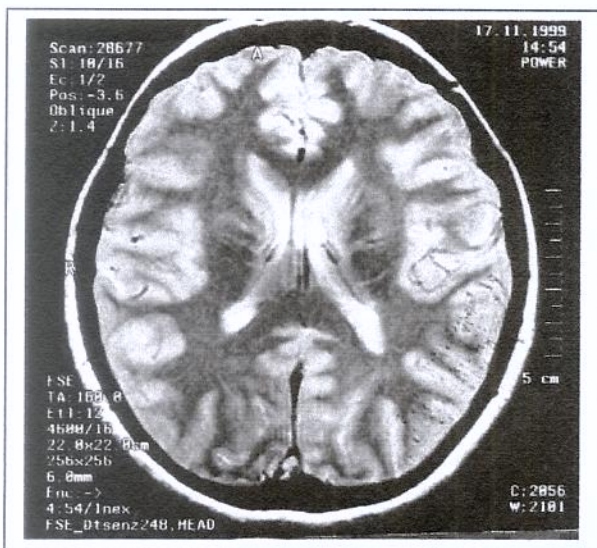
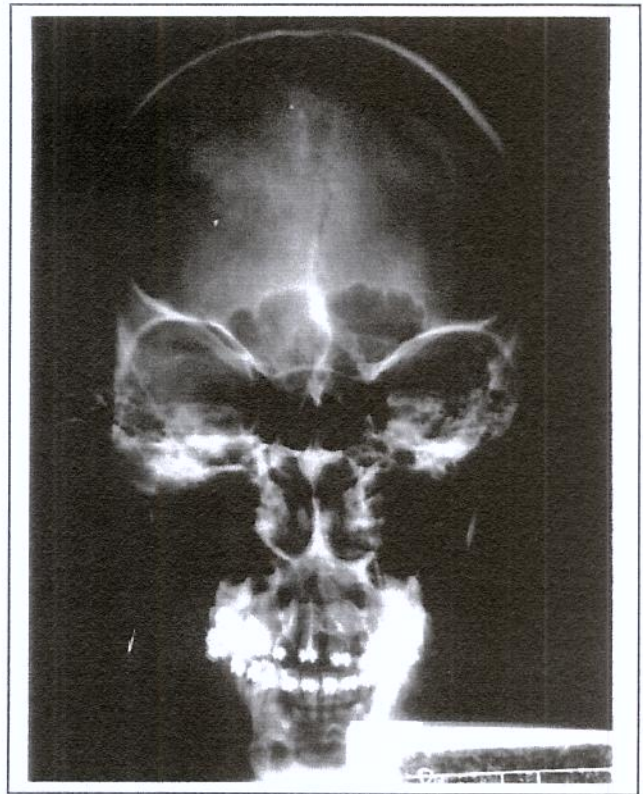
Fotos da paciente 3: Face; RM cortes axiais e sagital



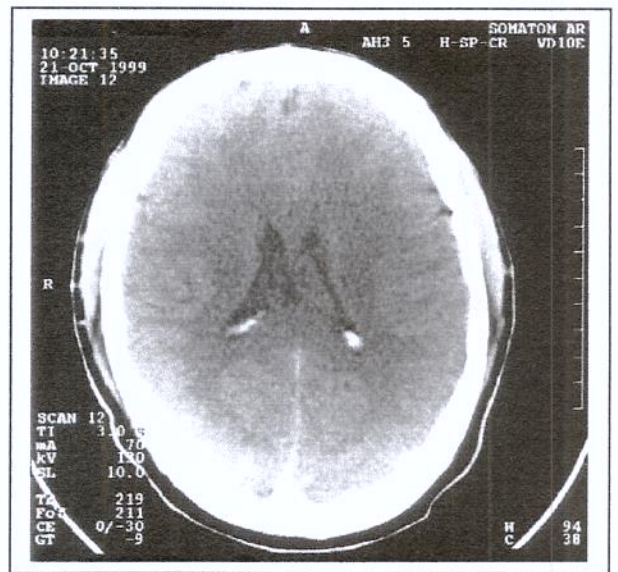
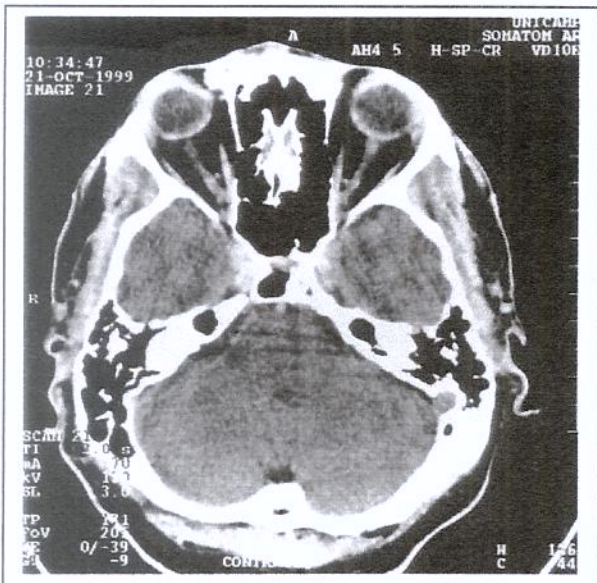
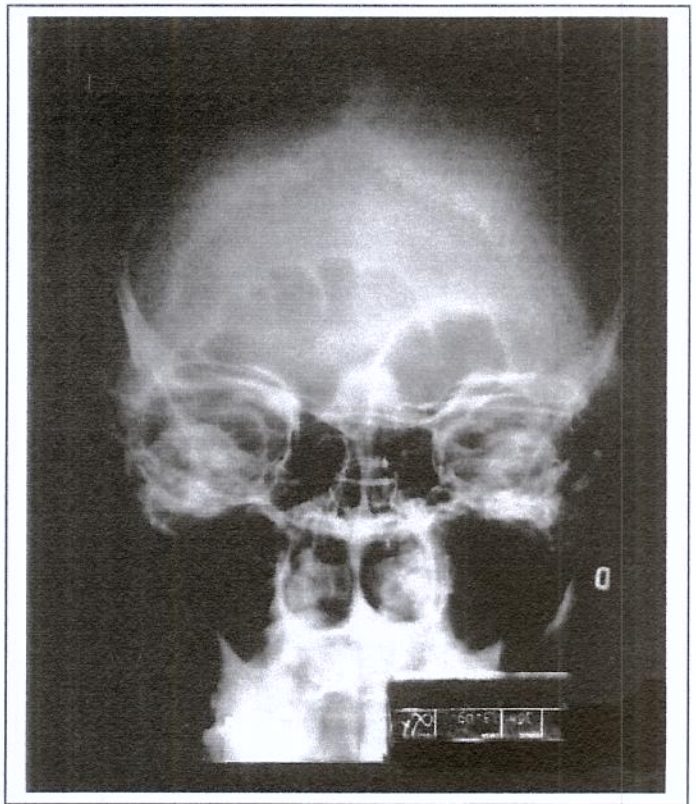
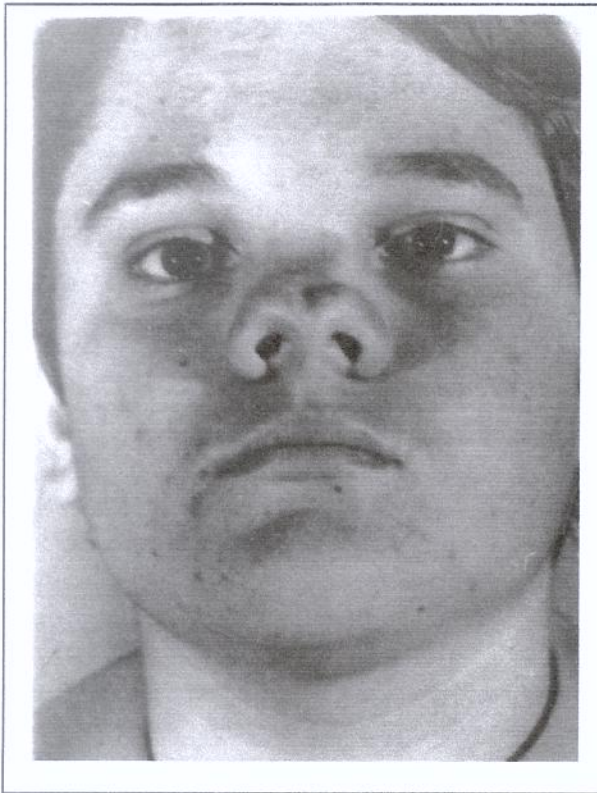
Fotos da paciente 4: Face; Rx e TC de crânio



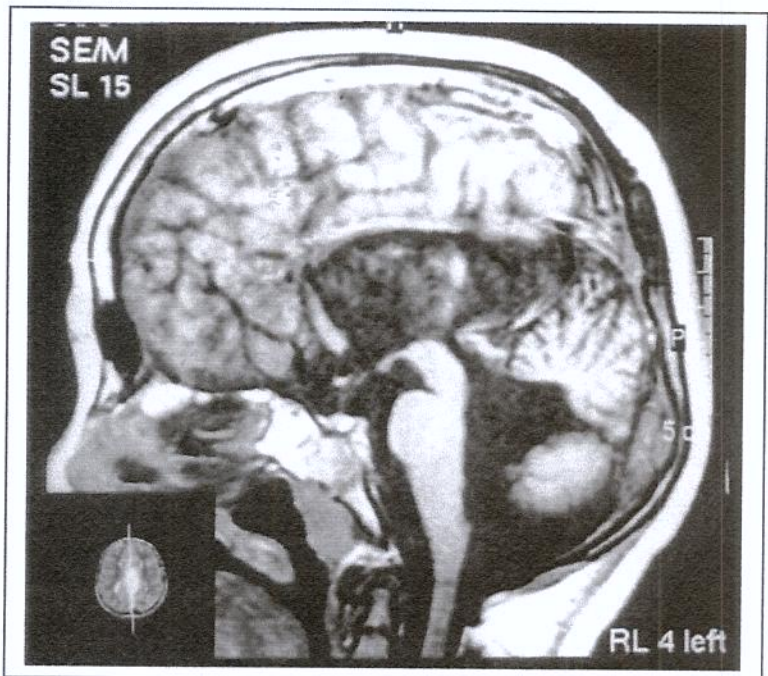
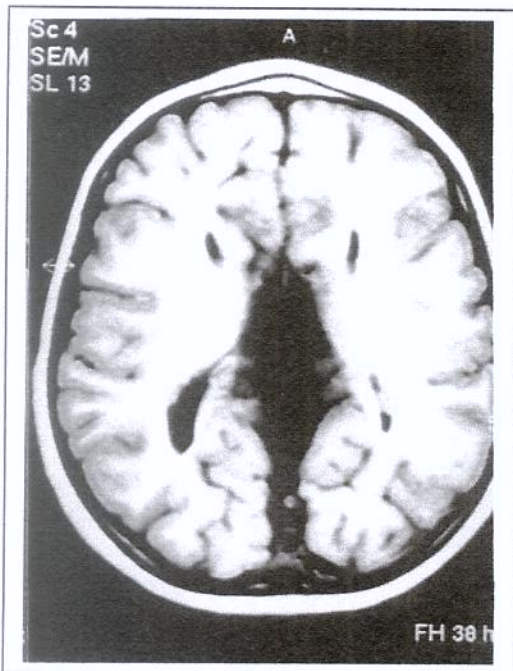
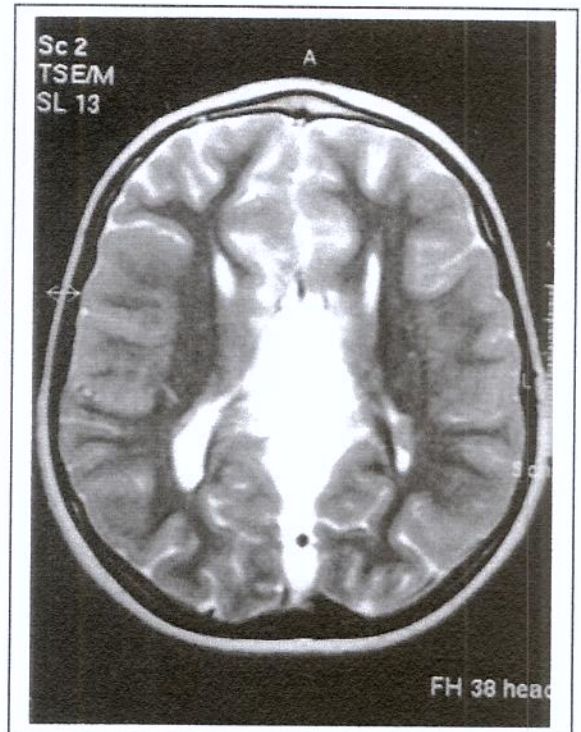
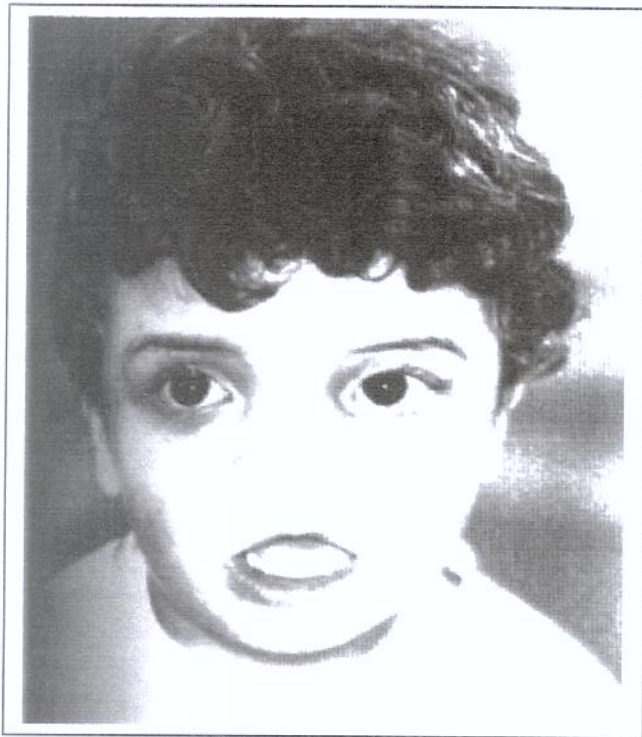
Fotos do paciente 5: Face (visão frontal e perfil); RM corte coronal e sagital



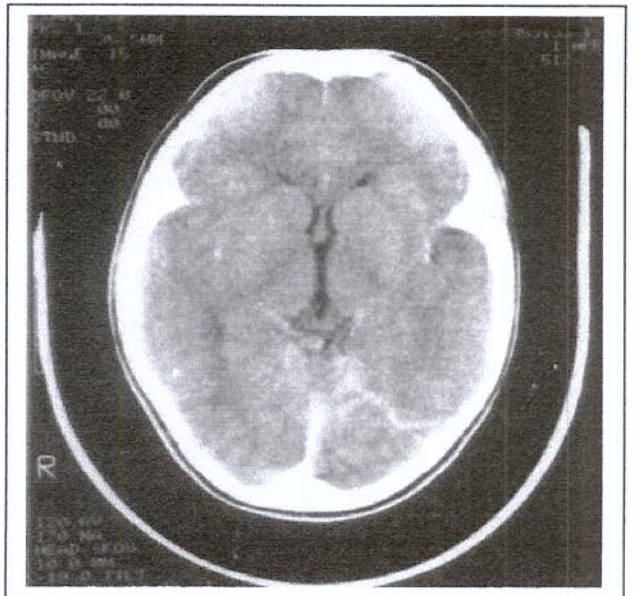
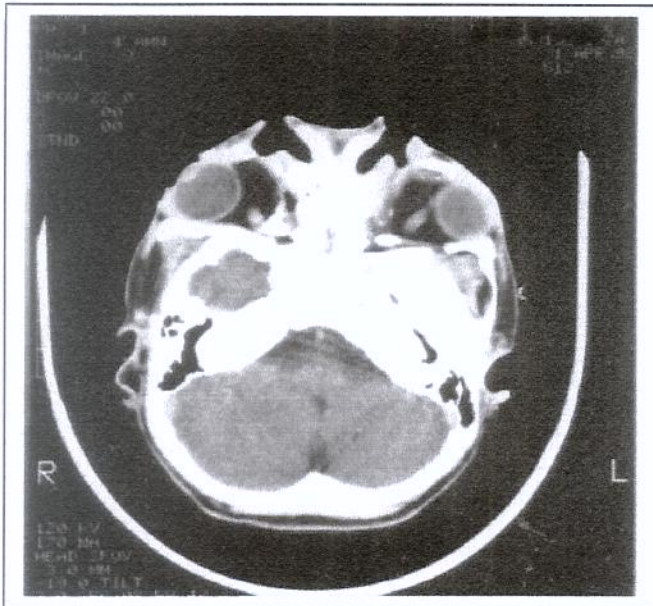
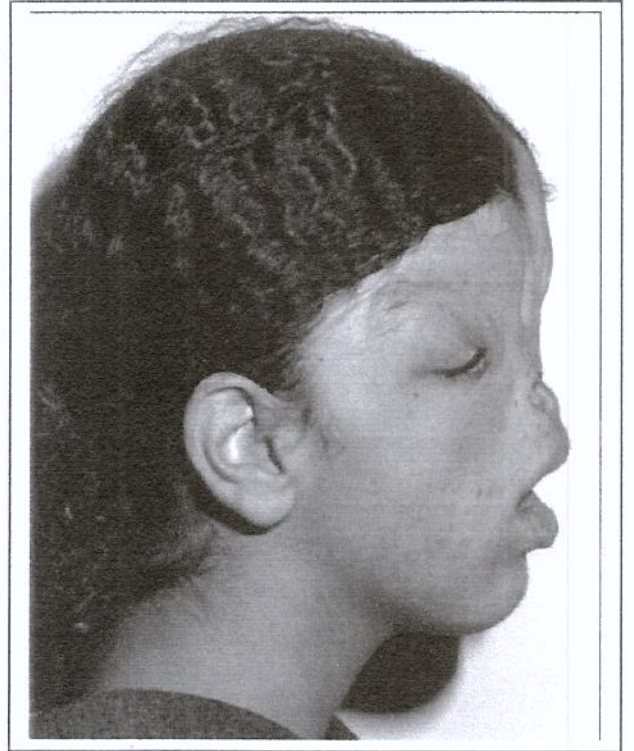
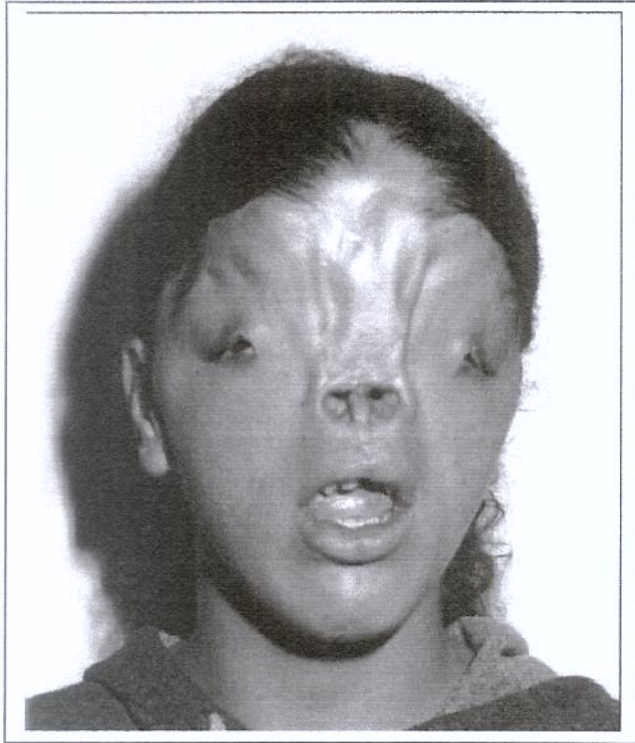
Fotos da paciente 6: Face; Rx de crânio; RM cortes axial e sagital



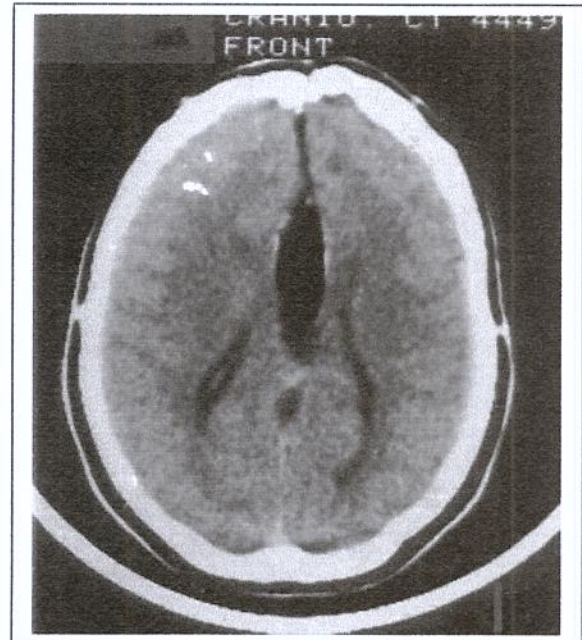
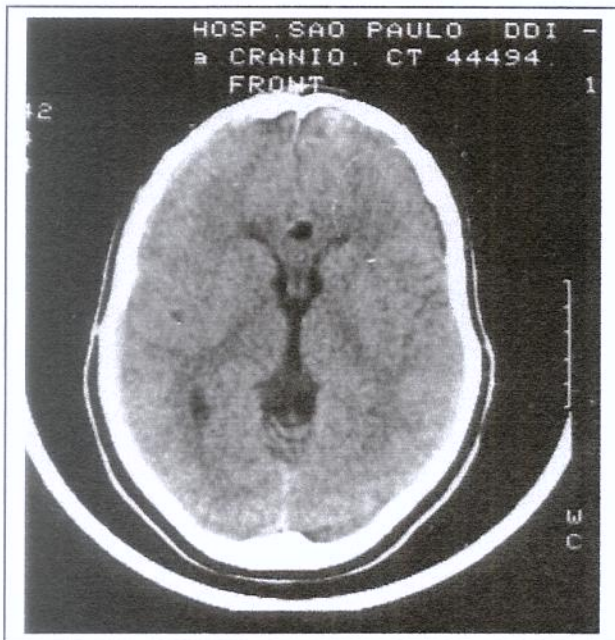
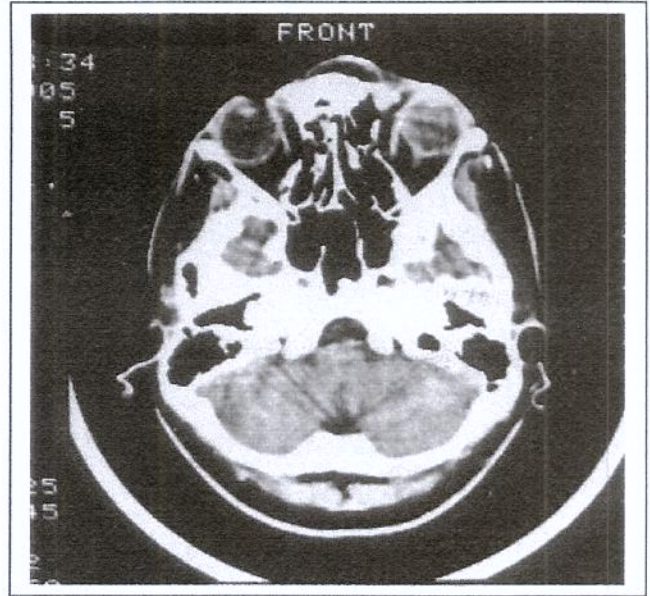
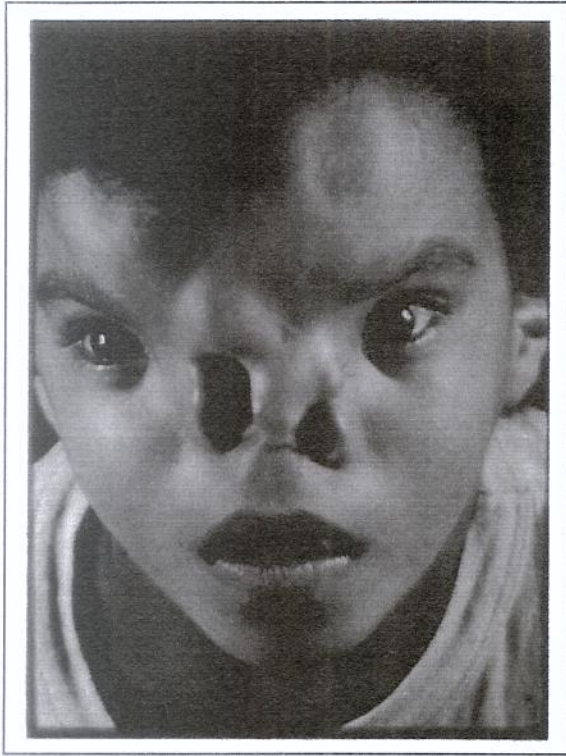
Fotos do paciente 7: Face; Rx de crânio; TC de crânio



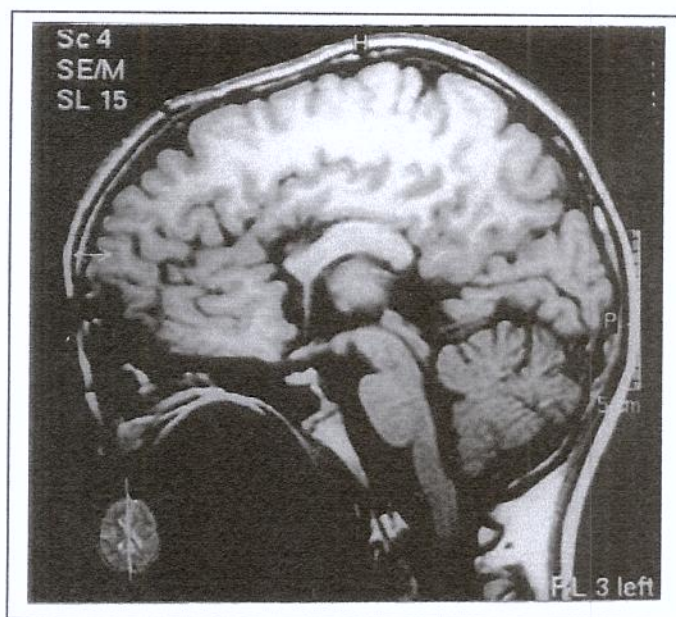
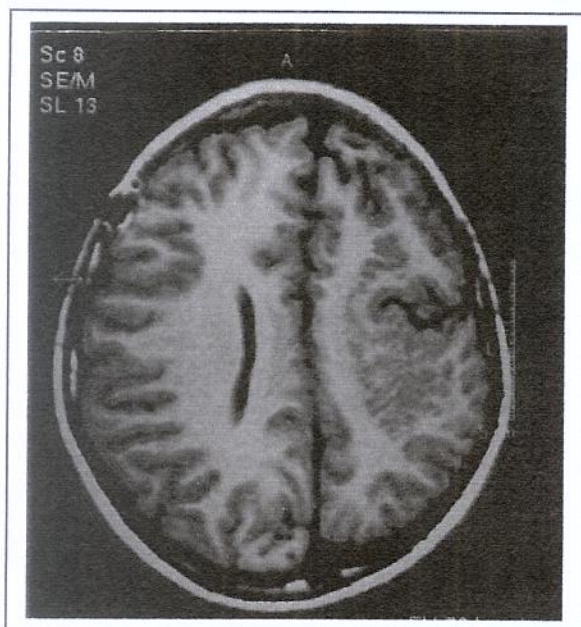
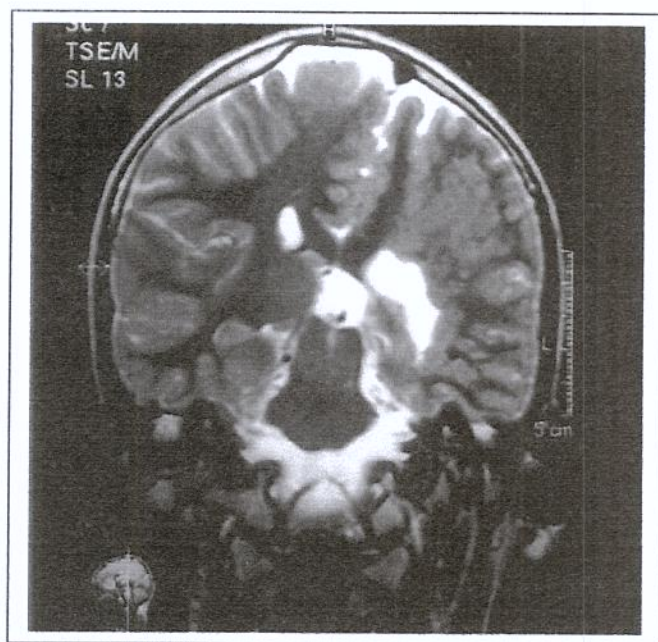
Fotos do paciente 8: Face; Rx de crânio; RM cortes axiais e sagital



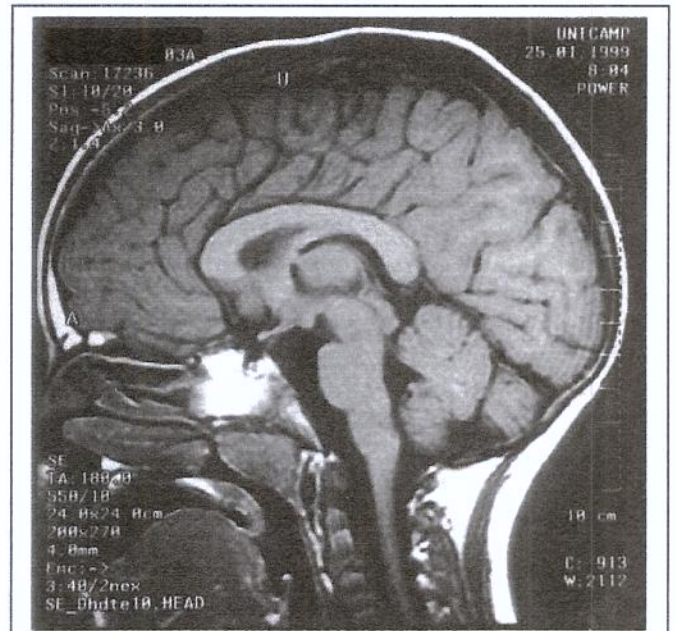
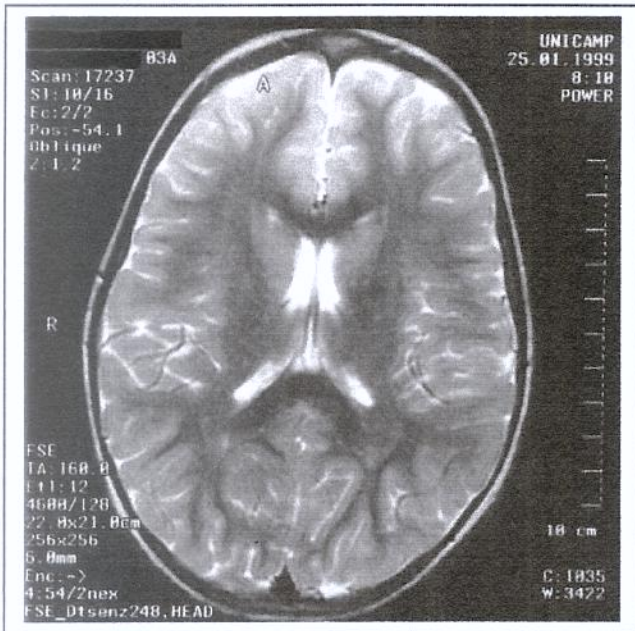
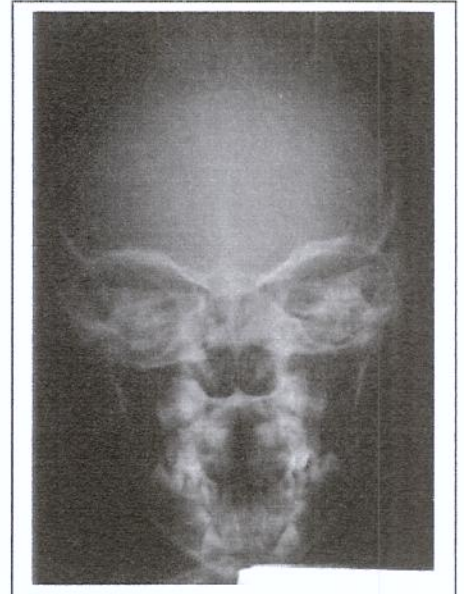
Fotos da paciente 9: Face (visão frontal e perfil); TC de crânio



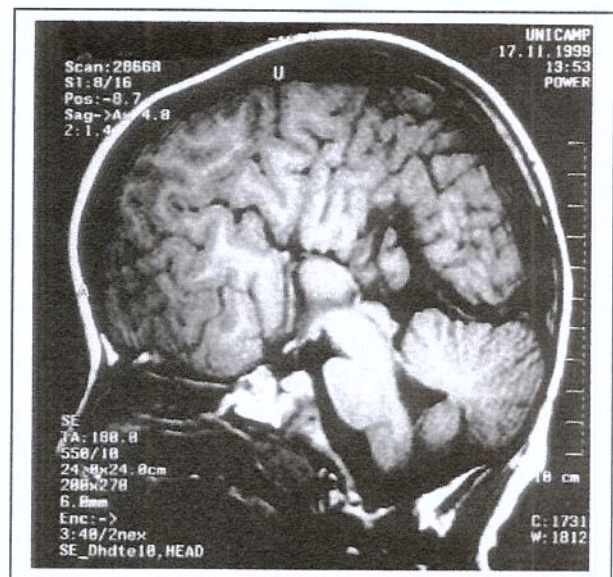
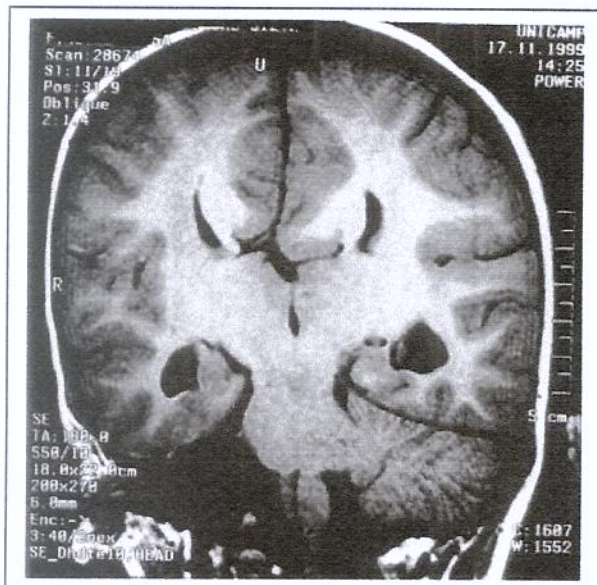
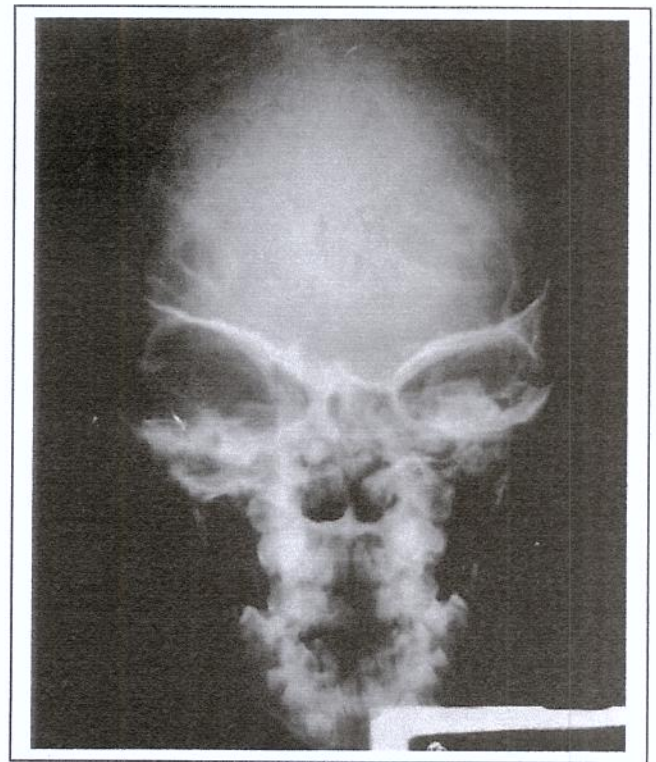
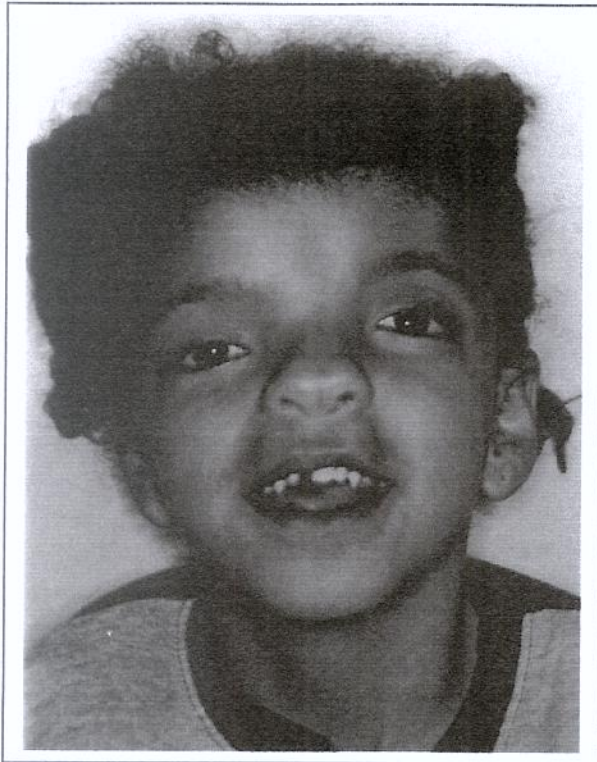
Fotos da paciente 10: Face; TC de crânio



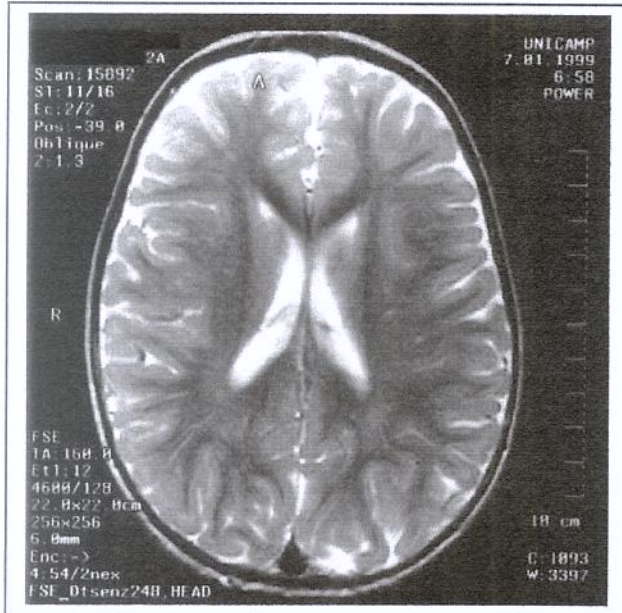
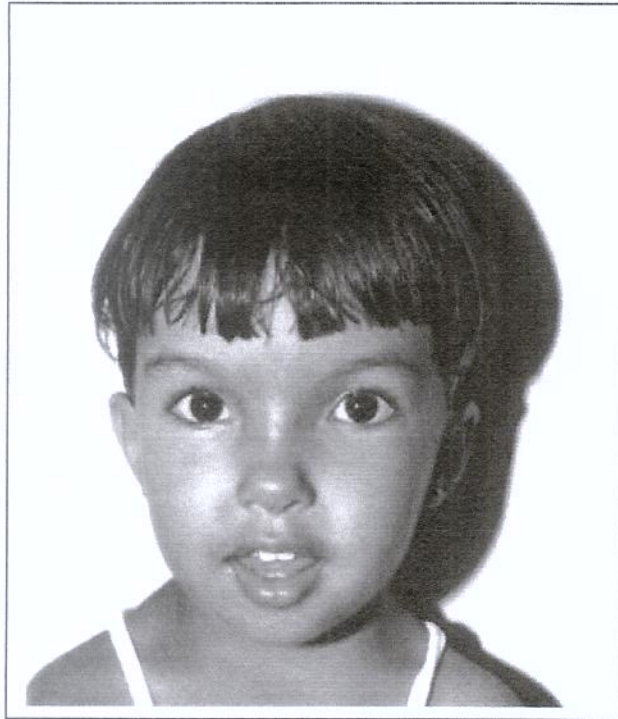
Fotos do paciente 11: Face, RNM cortes coronal, axial e sagital



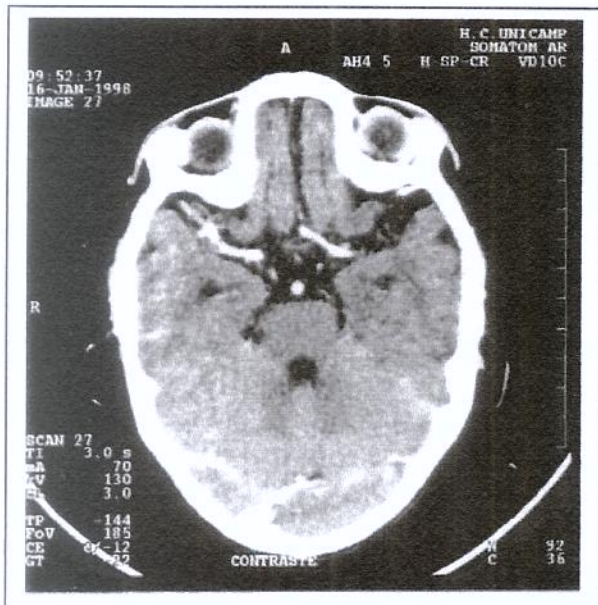
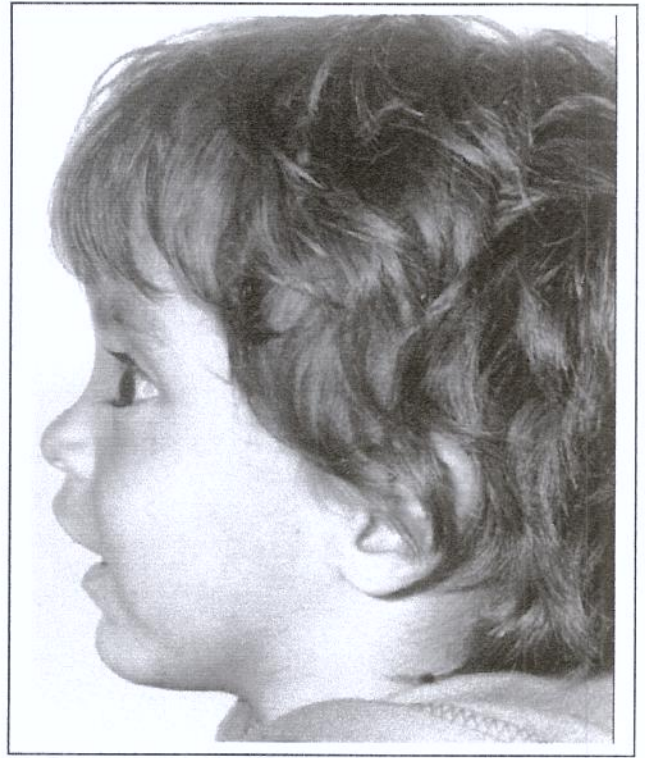
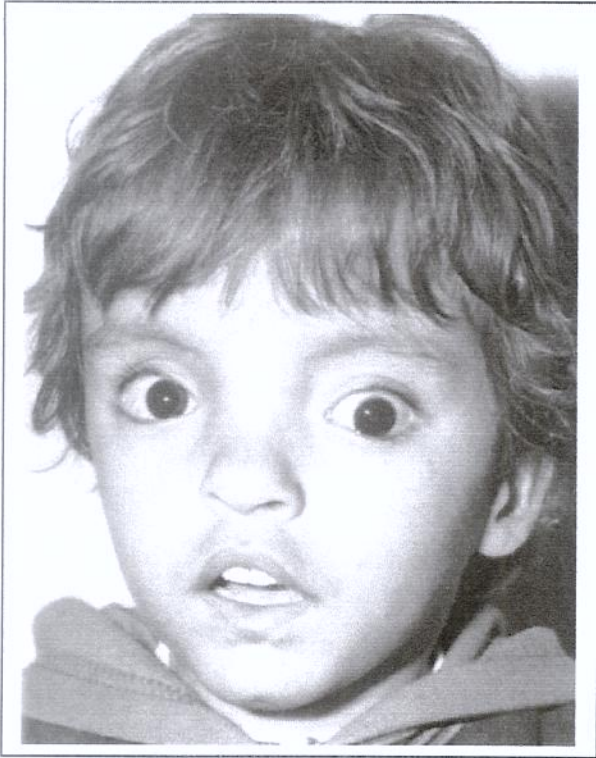
Fotos da paciente 12: Face da paciente e sua irmã gêmea; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital



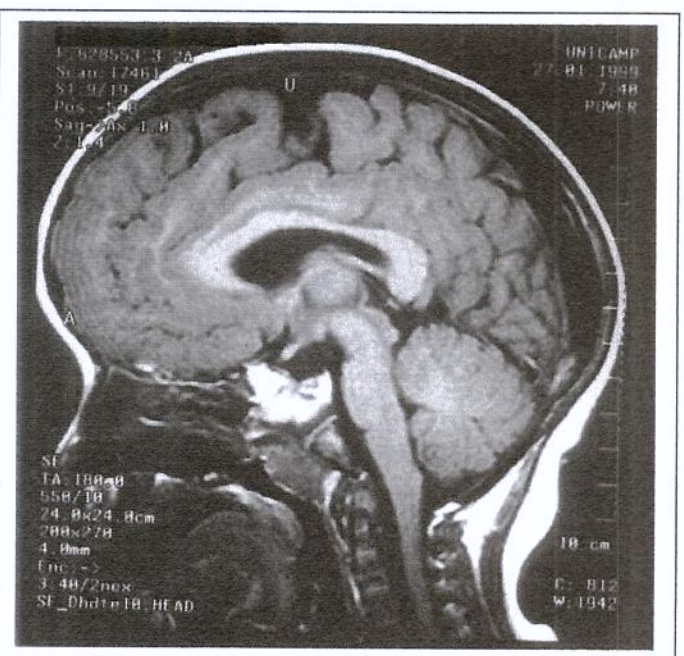
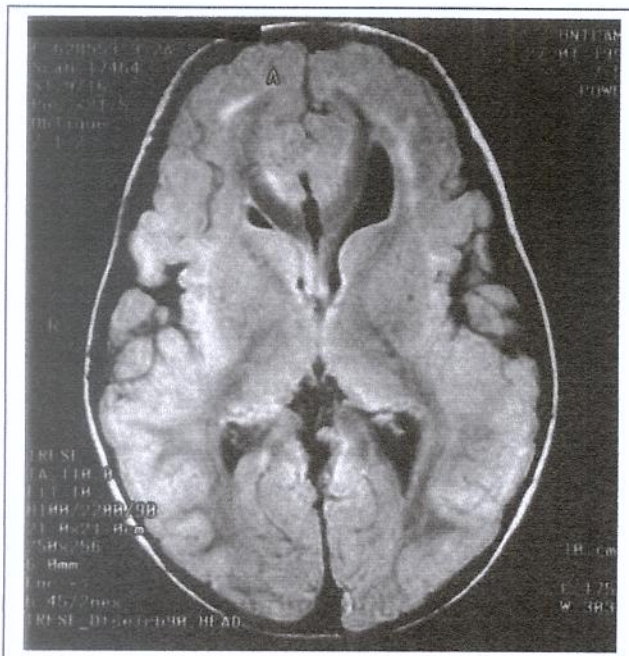
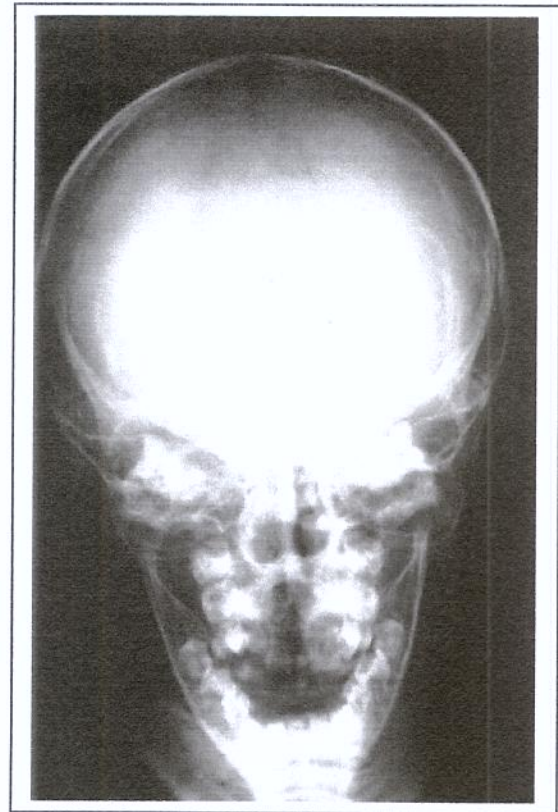
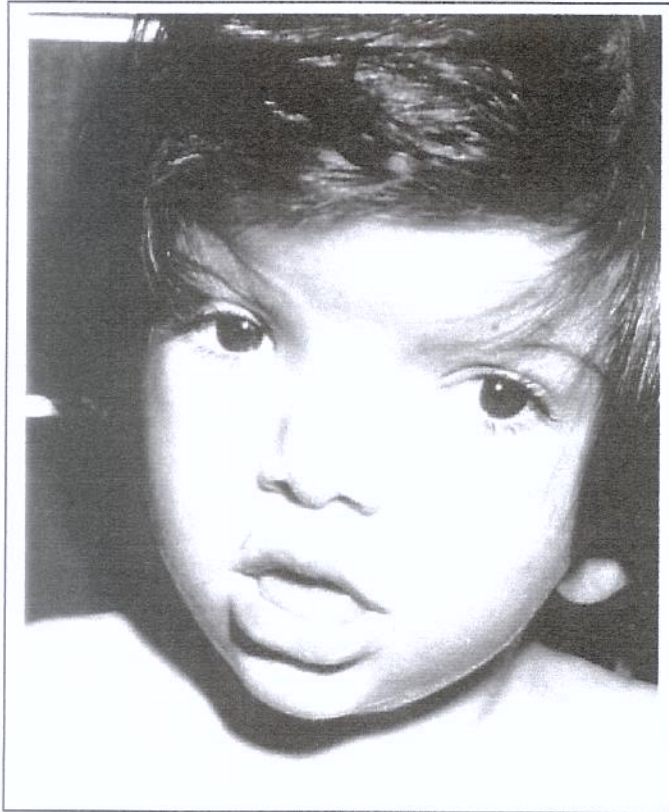
Fotos da paciente 13: Face, Rx de crânio; RNM cortes coronal e sagital



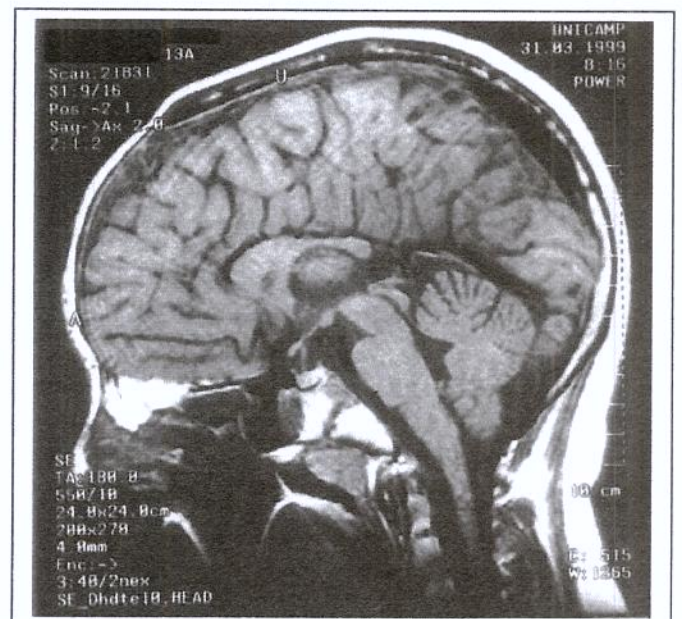
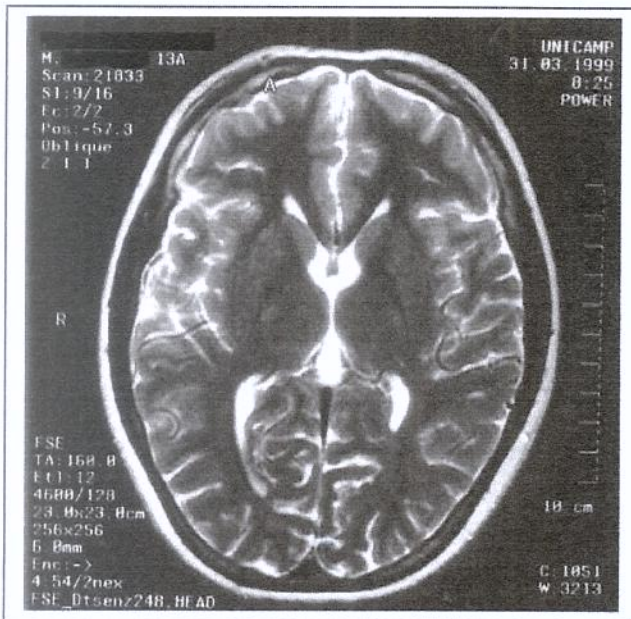
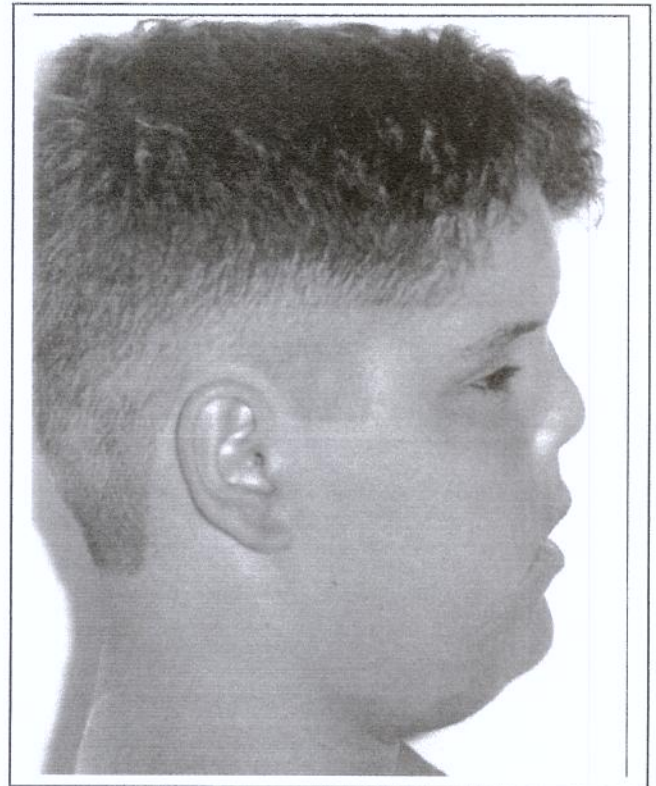
Fotos da paciente 14: Face; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital



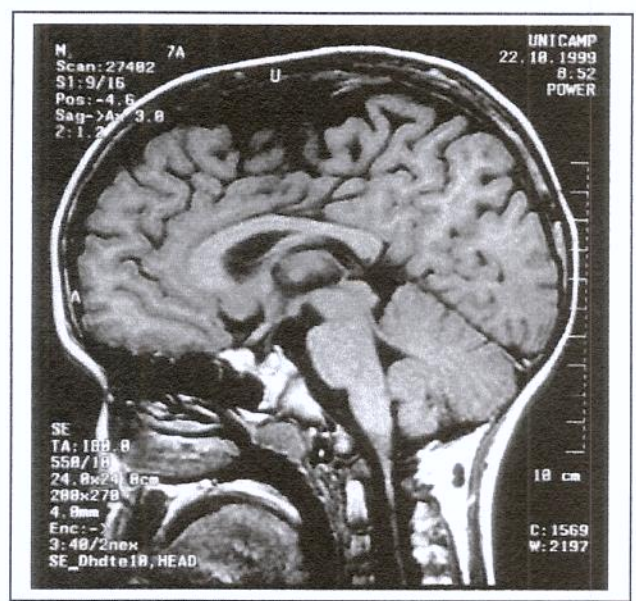
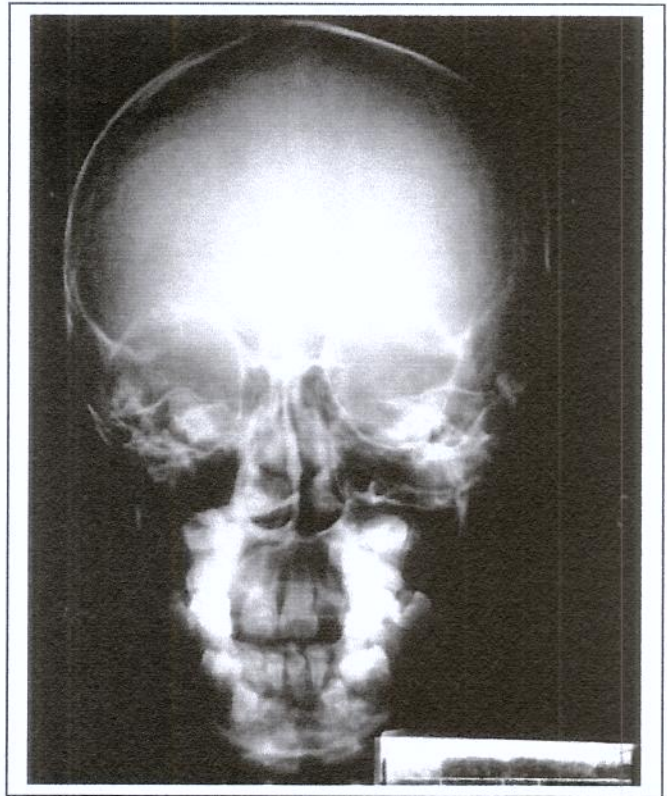
Fotos da paciente 15: Face (visão frontal e perfil); TC de crânio



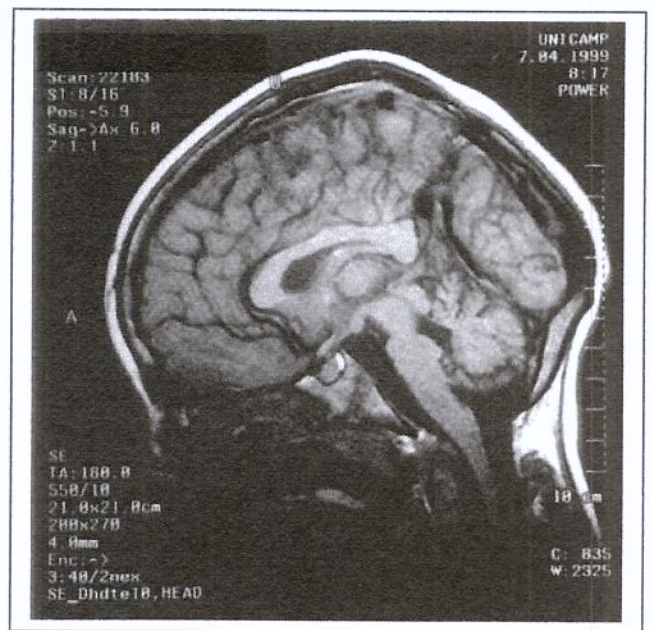
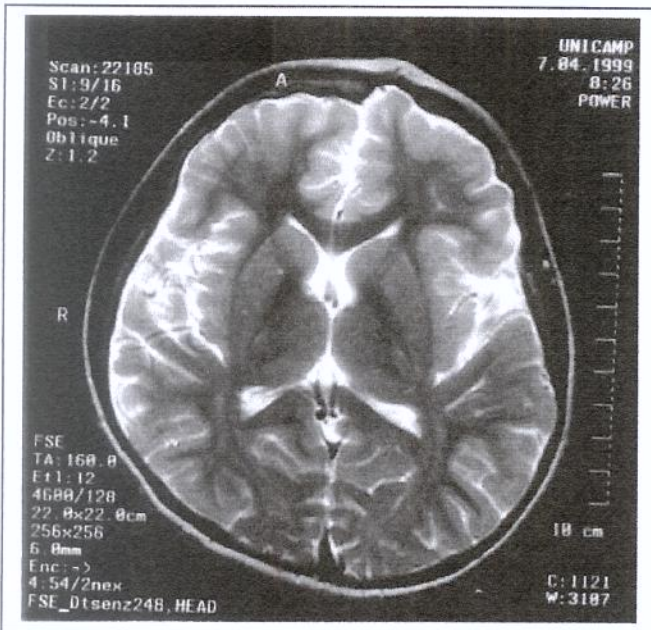
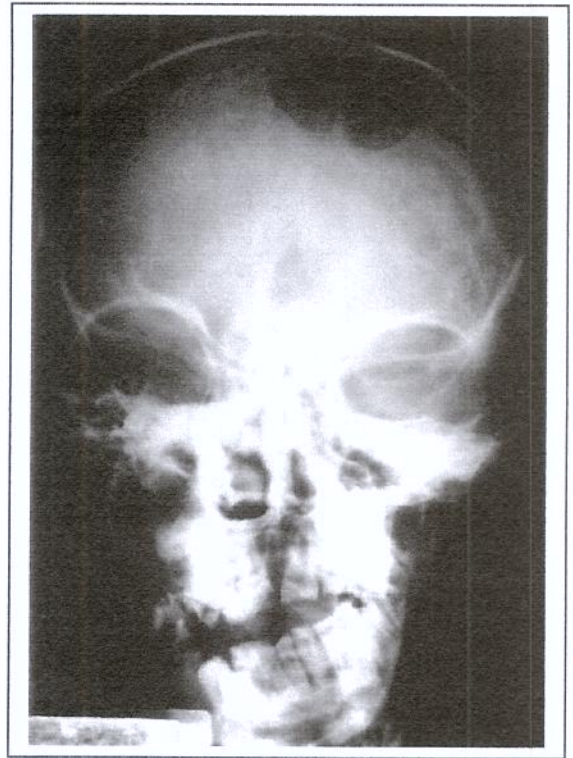
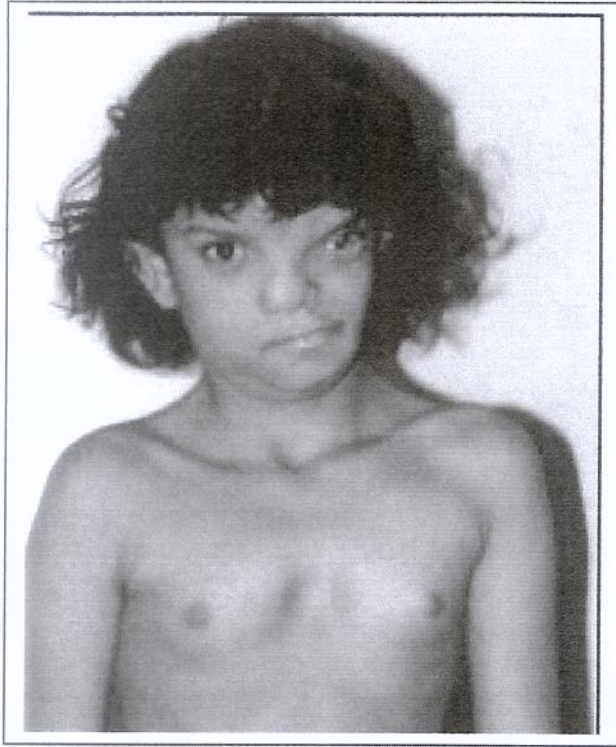
Fotos da paciente 16: Face; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital



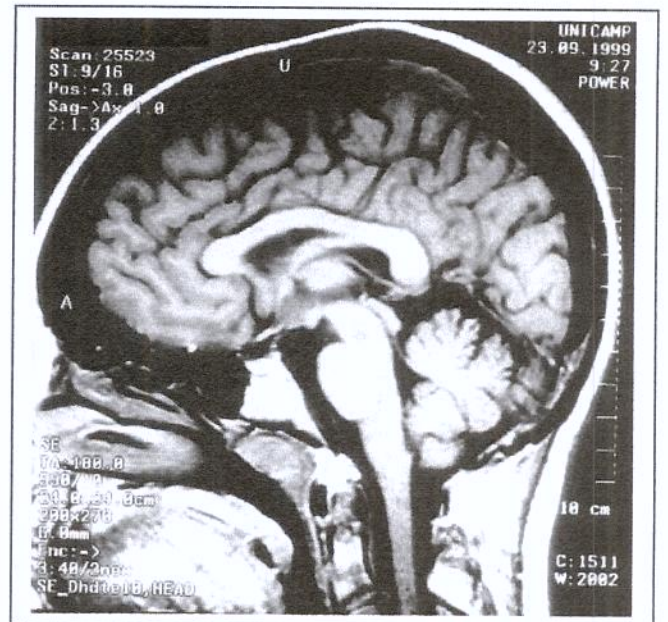
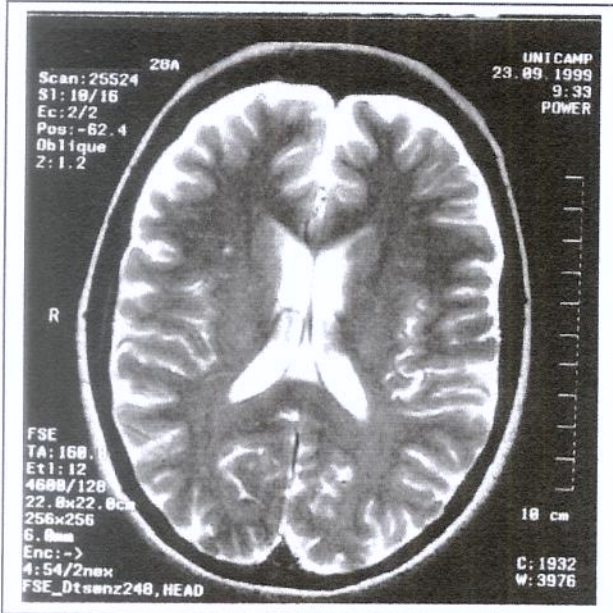
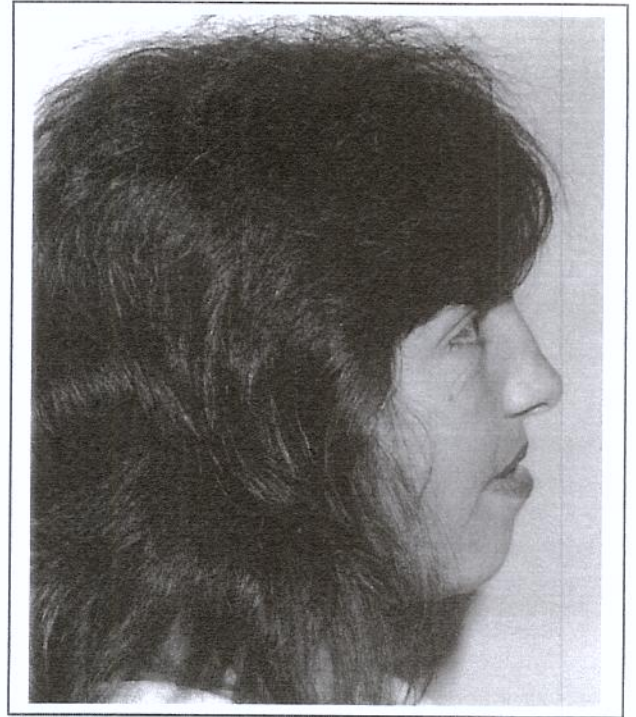
Fotos do paciente 17: Face (visão frontal e perfil); RNM cortes axial e sagital



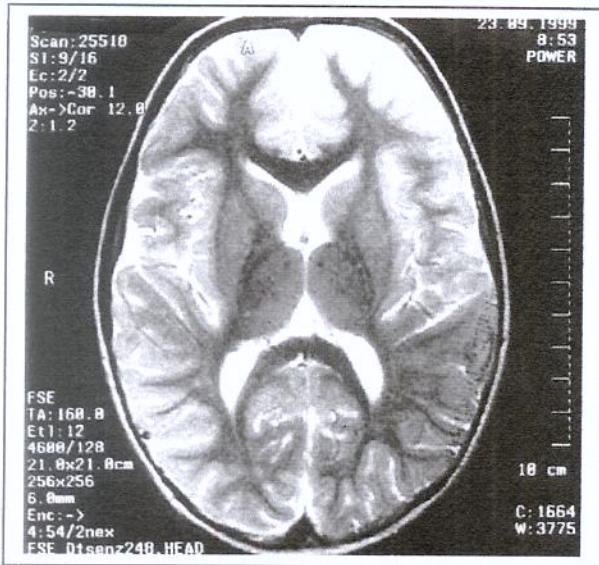
Fotos do paciente 18: Face; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital



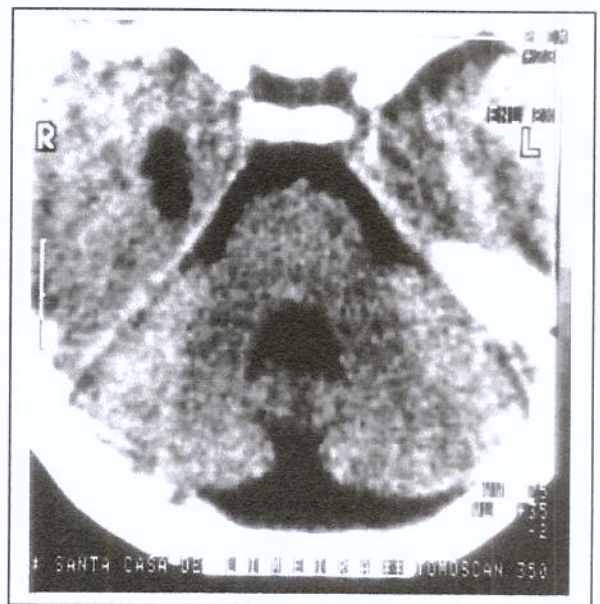
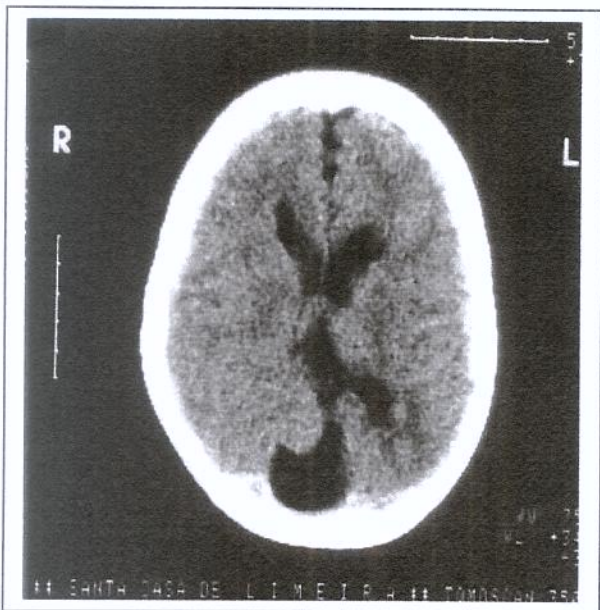
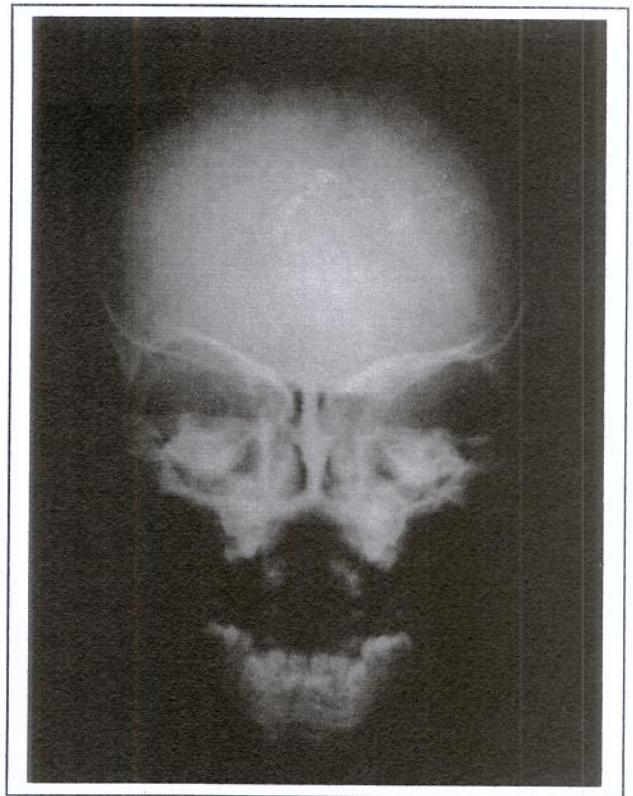
Fotos da paciente 19: Face; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital



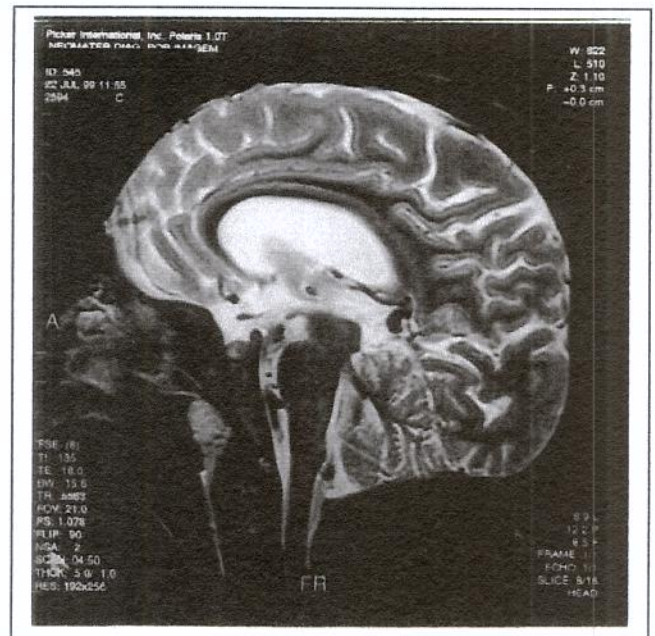
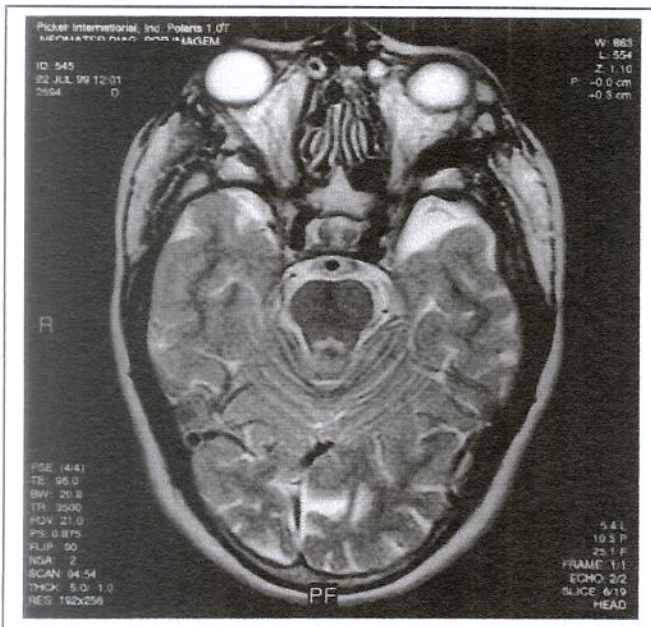
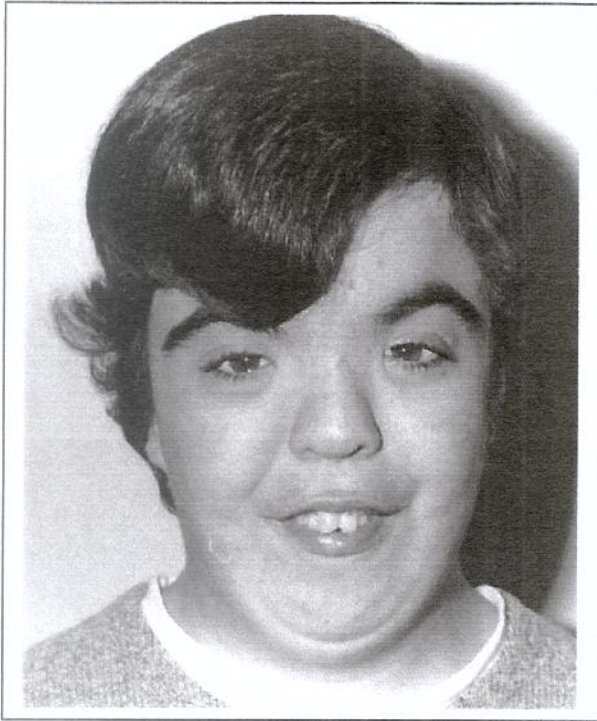
Fotos da paciente 20: Face (visão frontal e perfil); RNM cortes axial e sagital



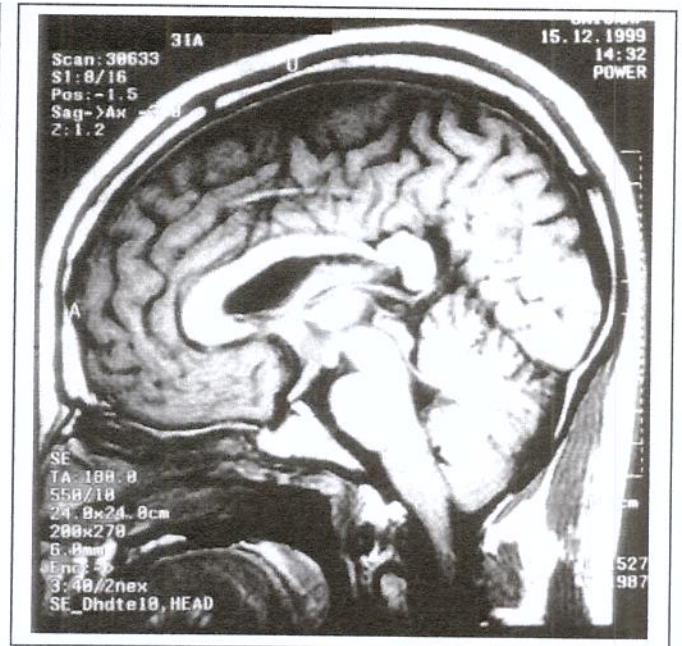
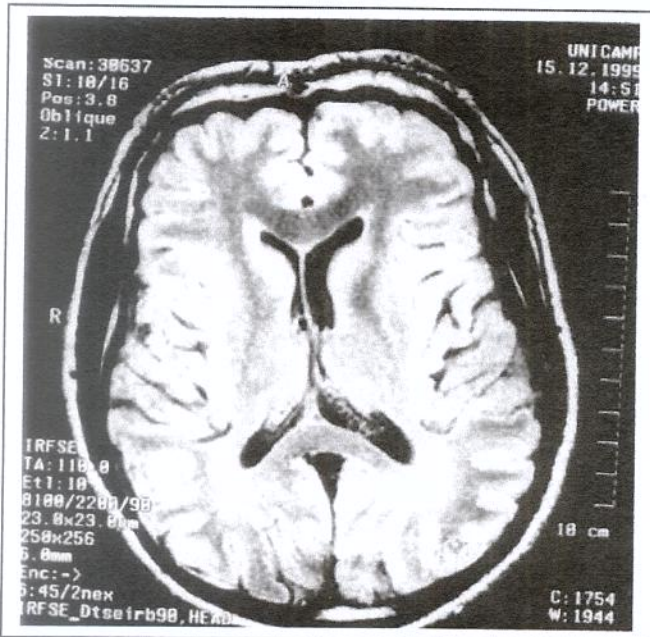
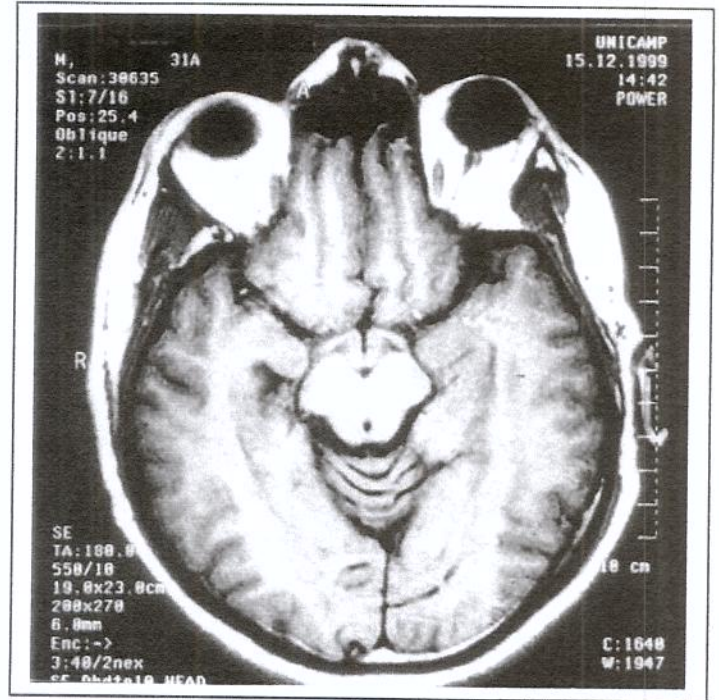
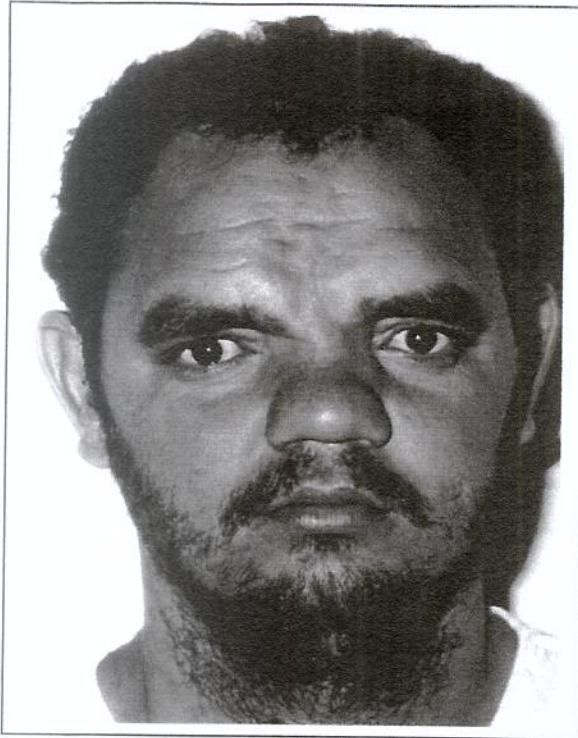
Fotos da paciente 21: Face; Rx de crânio; RNM cortes axial e sagital



Fotos da paciente 22: Face; Rx de crânio; TCC



Fotos da paciente 23: Face (visão frontal e perfil); RM cortes axial e sagital em T2



Fotos do paciente 24: Face; RM cortes axiais e sagital

ANEXO 4

**Título do projeto: ESTUDO CLÍNICO DE PACIENTES COM DISPLASIA FRONTAL NASAL:
CORRELAÇÃO NEUROLÓGICA E NEURORRADIOLÓGICA**

Investigador principal: Dr. Silvyo David Araújo Giffoni

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu entendo que a criança sob minha responsabilidade (_____) foi convidada a participar em um projeto de pesquisa sobre Displasia Frontonasal. O objetivo principal desse estudo é realizar avaliação neurológica e correlacionar com os aspectos neurorradiológicos dos pacientes. Esse estudo poderá colaborar para um melhor conhecimento acerca desse defeito congênito. As informações médicas que forem obtidas nesse estudo, poderão vir a ser compartilhadas com outros profissionais da área de saúde. O sigilo será mantido em todo o estudo por meio da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

PROCEDIMENTO:

Esse estudo será realizado baseado em informações obtidas da rotina de investigação de pacientes com Displasia Frontonasal. Fazem parte da avaliação perguntas a respeito dos antecedentes médicos e familiares da criança pela qual sou responsável, um exame físico neurológico e fotografias, utilizadas para acompanhar a evolução das características clínicas do (a) paciente. Além disso, serão realizados exames subsidiários laboratoriais (estudo cromossômico) e de imagem (RX de crânio e ressonância magnética de crânio), os quais normalmente também são realizados durante a investigação clínica. Será colhido uma amostra de sangue venoso (5ml, equivalente a uma colher de chá) para estudo cromossômico. Hospitalização não será necessária. Os procedimentos serão realizados dentro do primeiro ano após o meu consentimento em participar no estudo.

RISCO E DESCONFORTO:

Uma coleta de 5ml de sangue venoso será efetuada. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo, eventualmente, ocorrer dor e manchas roxas (equimoses) no local da coleta do sangue. O desconforto será mínimo pois se trata de uma coleta de sangue geralmente da veia do braço que será realizado por profissional treinado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento. Caso não haja crescimento do material em cultura celular tal procedimento deverá ser repetido.

Com relação ao estudo de ressonância magnética os pacientes menores de 5 anos e os de difícil controle serão sedados com hidrato de cloral 16% na dose de (50mg/Kg) via oral vinte minutos antes do início do procedimento, ou ainda com midazolam (0,05-0,1mg/kg) endovenosa. Durante todo o exame radiológico estará presente um dos médicos responsáveis pela pesquisa, que realizará a sedação dos pacientes bem como a observação dos mesmos até a recuperação completa. Como efeitos colaterais o uso de midazolam pode provocar taquicardia, hipotensão, broncoespasmo, hipoventilação e salivação, principalmente quando associado a outro sedativo. O hidrato de cloral em recém-nascidos pode predispor a hiperbilirrubinemia.

VANTAGENS:

Eu entendo que a criança sob minha responsabilidade não obterá nenhuma vantagem direta com a sua participação nesse estudo, exceto pela e da melhor definição do seu quadro neurológico e neurorradiológico. Entendo, ainda, que o seu diagnóstico e o seu tratamento provavelmente não serão modificados. Existe possibilidade de que esse projeto contribua no futuro para uma melhor orientação genética da família da criança. Os resultados dos exames, estarão disponíveis em seu prontuário e serão fornecidos ao (s) responsável pela criança, em consulta previamente agendada no Ambulatório de Genética que funciona toda terça-feira das 08:30 as 12:00h no 3º andar do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), tel. (019) 788 8908. No final da avaliação cada paciente receberá um relatório médico com o diagnóstico clínico e o resultado dos exames realizados

SIGILO:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados dos exames decorrentes desse projeto de pesquisa, farão parte do prontuário médico da criança e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica.

Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Drª Vera Lúcia Gil da Silva Lopes ou Dr. Silvyo David Araújo Giffoni tel (019) 788-8907 ou qualquer outro profissional envolvido no projeto. Todos estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar a secretaria da comissão de ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (019) 788-7232.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a participação da criança sob minha responsabilidade é voluntária e que eu posso me recusar a aceitar tal participação ou retirar meu consentimento e interromper a participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que a criança recebe atualmente ou receberá no futuro no HC- UNICAMP. Eu reconheço também que qualquer profissional envolvido no projeto pode interromper a participação da mesma nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Título do projeto: ESTUDO CLÍNICO DE PACIENTES COM DISPLASIA FRONTAL: CORRELAÇÃO NEUROLÓGICA E NEURORRADIOLÓGICA

Investigador principal: Dr. Silvyo David Araújo Giffoni

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

_____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais a criança sob minha responsabilidade será submetida e 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: _____

_____ data

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

_____ data

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

_____ data

Assinatura do pesquisador ou associado

data



**AMBULATÓRIO DE DISTÚRBIOS DE APRENDIZAGEM
DISCIPLINA DE NEUROLOGIA INFANTIL**

ROTEIRO DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

I - IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____ DM: _____

ESCOLARIDADE: _____ LATERALIDADE: _____

II - HABILIDADE MOTORA

a) Coordenação Fina:

Construir torre com até oito tubos:

Fazer bola de papel com a mão:

Pianotagem:

1. Adaptação das provas propostas pelo Exame Motor, Bateria Neuropsicológica (Saul Cypel & Newra Rotta, 1989)
2. Este material encontra-se em fase de elaboração, devendo ser apresentado posteriormente de forma global.

b) Coordenação Global:

Andar e correr:

Jogar bola:

Saltar com os dois pés juntos: no mesmo lugar:

c) Imitação de gestos:

Escovar os dentes:

Pentear o cabelo:

Escrever:

d) Gestos simbólicos:

Agitar a mão para dizer adeus:

Colocar o dedo no lábio pedindo silêncio:

Fazer sinal de pare:

III - RITMO

Ritmo Espontâneo:

Reprodução de estruturas rítmicas:

Adaptação ao ritmo:

IV - HABILIDADE TÁCTIL

Discriminação táctil com olhos fechados:

Delineamento de partes do corpo:

Conhecimento de lateralidade em si e nos outros:

V - HABILIDADE VISUAL

Teste Gestáltico visuo-motor de Bender - cópia de figuras geométricas:

Reconhecimento de cores: preto, branco, vermelho, verde

Reconhecimento de formas: círculo, quadrado, triângulo

Reconhecimento de objetos familiares: caneta, lápis, bola, árvore

Seguir ordens simples: andar para frente e para trás

colocar um braço para cima e a mão do outro

braço apontando o nariz

Fala espontânea: medida pela conversão da criança

VII - LINGUAGEM EXPRESSIVA

Repetir palavras: gato, sapo, bota, bola, bicho, bico

Momear figuras: casa, macaco, boneca, rato

Resposta verbal e estímulo: bater palma

bater pé

piscar

VIII - ESCRITA

Escrita espontânea - 3 palavras que a criança conheça

b v m p

Discriminação de letras: b-d, v-f, m-n, p-q

Cópia: vaso, lata, menino

A menina gosta de brincar

Ditado: barco, cavalo, escola

O menino vai buscar a bola no quintal

IX - LEITURA

Reconhecimento de letras:

Leitura de palavras: faca, tijolo, navio, casaco

Leitura de frases: ganhei um estojo de lápis de cor
vovó vai fazer um bolo

Reconhecimento de número

Cópia dos número: 8, 7, 6, 3, 2

Processo de abstração simples: $2+5=$ $8-5=$
 $4+6=$ $12-4=$

X - MEMÓRIA

Imediata: dígitos: prova do WISC

sentença: O gato pegou o rato

O avião voa no céu azul

Visual: emunciar até 6 figuras apresentadas em 30 segundos,
num só cartão

Auditiva: repetir (3) quadro-vovô-lata

(4) cobra-bebê-bola-varal

(5) leão-avião-jardim-moço-cova

(6) mamãe-pato-dente-ave-muro-pé

XII - INTELIGÊNCIA

Escala Wechesler para crianças - WISC

WISC

Wechsler Intelligence Scale for Children
 ESCALA DE INTELIGÊNCIA, PARA CRIANÇAS

FOLHA DE REGISTRO

N.º

Nascimento Idade anos meses

Instrução Escola

Data do exame / / 19..... Examinador

I. INFORMAÇÃO (5)		PONTOS 1-8
1. ORELHAS		
2. DEDO		
3. PATAS — CACHORRO		
4. ANIMAL — LEITE		
5. FERVER — AGUA		
6. LOJA — AÇOCAR		
7. DEDOS — MÃO		
8. DIAS — SEMANA		
9. DESCOBERTA — BRASIL		
10. OVOS — DOZIA		
11. ESTAÇÕES — ANO		
12. COR — ESMERALDA		
13. SOL — ESCONDE		
14. ESTOMAGO		
15. OLEO — AGUA		
16. LUSÍADAS		
17. 15 DE NOVEMBRO		
18. S. O. S.		
19. ALTURA — HOMEM		
20. CANADÁ		
21. QUILOS — TONELADA		
22. GRÉCIA		
23. ASFALTO		
24. RIO — SÃO PAULO		
25. DIA DAS MÃES		
26. VOO — ATLANTICO		
27. BAROMETRO		
28. HIEROGLIFO		
29. GENGIS KHAN		
30. HIPOTECA		
SOMA		

APURACÃO DO RENDIMENTO												
Padrão dos Pontos 1-20	INFORMAÇÃO	COM. MENSAÇÃO	ARITMÉTICA	SEMELHANÇAS	NÚMEROS	VOCABULÁRIO	COM. FIGURAS	ARR. FIGURAS	CUBOS	ARMAR OBJETOS	CÓDIGO	LABIRINTO
20												
19												
18												
17												
16												
15												
14												
13												
12												
11												
10												
9												
8												
7												
6												
5												
4												
3												
2												
1												
SOMA												
Contagem Verbal ——— Q 1 ———												
Contagem de Execução ——— Q 1 ———												
Total de Pontos ——— Q 1 ———												

OBSERVAÇÕES:

1. CORTAR — DEDO	
2. PERDER — BOLA (boneca)	
3. COMPRAR — PAO	
4. BRIGAS	
5. TREM — TRILHOS	
6. CASA — TIJOLOS	
7. CRIMINOSOS	
8. MULHERES — CRIANÇAS	
9. CONTAS — CHEQUES	
10. CARIDADE — PEDINTE	
11. EMPREGOS — CONCURSOS	
12. ALGODAO — FIBRA	
13. SENADORES	
14. CUMPRIR PROMESSAS	
SOMA	

1. LIMAQ — AÇOCAR	
2. ANDAR — BATER PALMAS	
3. MENINOS — MENINAS	
4. FACA — VIDRO	
5. LARANJA — MANGA	
6. GATO — RATO	
7. CERVEJA — VINHO	
8. PIANO — VIOLINO	
9. PAPEL — CARVAO	
10. QUILO — METRO	
11. TESOURA — PANELA	
12. MONTANHA — LAGO	
13. SAL — AGUA	
14. LIBERDADE — JUSTIÇA	
15. PRIMEIRO — ÚLTIMO	
16. 69 — 121	
SOMA	

3. ARITMÉTICA (3)							
Probl.	Tempo	Resp.	POUNTOS 1-0	Probl.	Tempo	Resp.	POUNTOS 1-0
1.	45 _s			9.	30 _s		
2.	45 _s		1-15-0	10.	30 _s		
3.	45 _s		1-15-0	11.	30 _s		
4.	30 _s			12.	60 _s		
5.	30 _s			13.	30 _s		
6.	30 _s			14.	60 _s		
7.	30 _s			15.	120 _s		
8.	30 _s			16.	120 _s		
SOMA							

NÚMEROS (2 iguais)		POUNTOS
3-3-6 6-1-2	3	
3-4-1-7 6-1-5-8	4	
3-4-2-3-9 5-2-1-8-6	5	
3-8-9-1-7-4 7-9-6-4-8-3	6	
5-1-7-4-2-3-8 9-8-5-2-1-6-3	7	
1-6-4-5-9-7-6-3 2-9-7-6-3-1-5-4	8	
5-3-8-7-1-2-4-6-9 4-2-6-9-1-7-8-3-5	9	
2-5 6-3	2	
5-7-4 2-5-9	3	
7-2-9-6 8-4-9-3	4	
4-1-3-5-7 9-7-8-5-2	5	
1-6-5-2-9-8 3-6-7-1-9-4	6	
8-5-9-2-3-4-2 4-5-7-9-2-8-1	7	
6-9-1-6-3-2-5-8 3-1-7-9-5-4-8-2	8	
D ... + 1 =		

6. COMPLETAR FIGURAS (4)	
FIGURAS	POUNTOS 1-0
1. PENTE	
2. MESA	
3. RAPOSA	
4. MENINA	
5. GATO	
6. PORTA	
7. MÃO	
8. CARTA	
9. TESOURA	
10. CASACO	
11. PEIXE	
12. PARAFUSO	
13. MOSCA	
14. GALO	
15. PERFIL	
16. TERMOM.	
17. CHAPEU	
18. G. CHUVA	
19. VACA	
20. CASA	
SOMA	

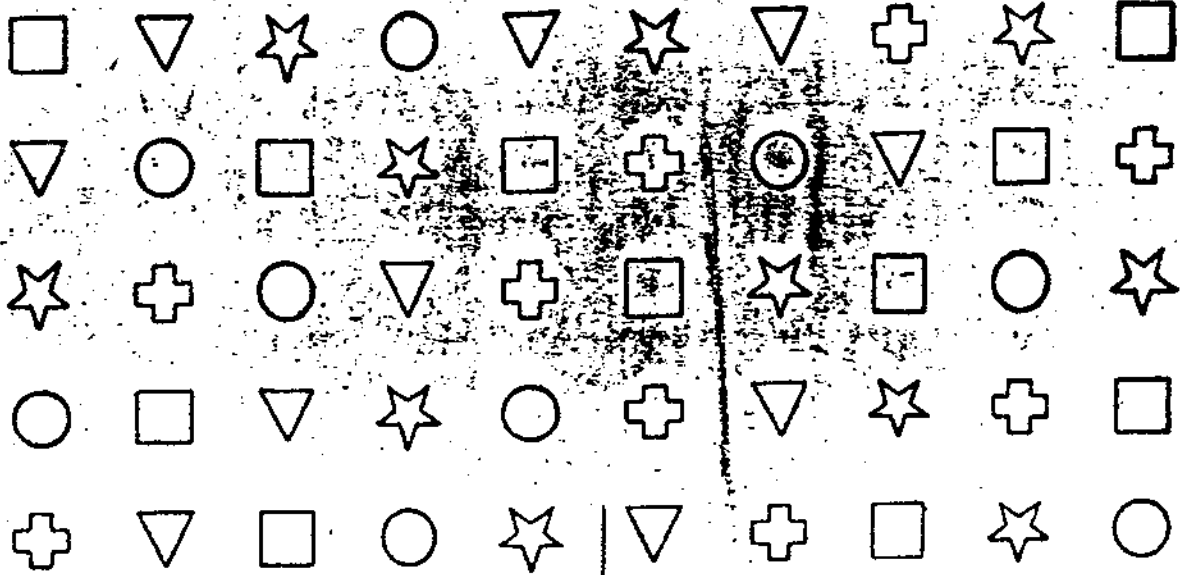
7. ARRANJO DE FIGURAS (2)				
FIGURAS	TEMPO		Ordem	POUNTOS
	Limite	Esecução		
A. Cacorro	1m 15 _s			
B. Mãe	1m 15 _s			
C. Trem	1m 00 _s			
D. Balança	45 _s			
Luta (somente para demonstração)				
1 Fogo	45 _s			
2 Ladrão	45 _s			
3 Fazendeiro	45 _s			
4 Piquenique	45 _s			
5 Dorminhoco	1m 00 _s			
6 fardeneiro	1m 15 _s			
7 Chuva	1m 15 _s			
SOMA				

8. CUBOS (2)			
Let.	TEMPO		
	Limite	Esecução	
A	45 _s	1 ^o 2 ^o	
B	45 _s	1 ^o 2 ^o	
C	45 _s	1 ^o 2 ^o	
1	1m 15 _s		
2	1m 15 _s		
3	1m 15 _s		
4	1m 15 _s		
5	2m 30 _s		
6	2m 30 _s		
7	2m 30 _s		
SOMA			

1.	BICICLETA
2.	FACA
3.	CHAPÉU
4.	CARTA
5.	GUARDA-CHUVA
6.	ALMOFADA
7.	UNHA
8.	BURRO
9.	PELE
10.	BRILHANTE
11.	UNIR
12.	PA
13.	ESPADA
14.	PREJUÍZO
15.	VALENTE
16.	DISPARATE
17.	HEROI
18.	JOGO
19.	NITROGLICERINA
20.	MICROSCÓPIO
21.	DOLAR
22.	CAMPANARIO
23.	ALTAR
24.	ESPIONAGEM
25.	ESTROFE
26.	ISOLAR
27.	LANTEJOUA
28.	HARA-KIRI
29.	RECUAR
30.	AFLIÇÃO
31.	LASTRO
32.	CATACUMBA
33.	IMINENTE
34.	LOUVA-DEUS
35.	VÉSPER
36.	ASSÉTICO
37.	PATRIMONIO
38.	RETARDAR
39.	ESCARNIO
40.	TRADUZIR

SOMA

9. ARMAR OBJETOS								
OBJETO	TEMPO		PONTOS (em segundos)					
	Límite	Execução	9	8	7	6	5	4
MANEQUIM	120				1 -- 10	11 -- 15	16 -- 20	21 -- 120
CAVALO	180		1 -- 15	16 -- 20	21 -- 30	31 -- 180	SOMA DOS PONTOS	
ROSTO	180		1 -- 36	36 -- 45	46 -- 70	71 -- 180		
AUTO	180		1 -- 25	26 -- 30	31 -- 45	46 -- 180		



EXEMPLO



v

B



EXEMPLO

2	1	4	6	3	5	2	1	3	4	2	1	3	1	2	3	1	4	2	6	3	1	2	5	1
3	1	5	4	2	7	4	6	9	2	5	8	4	7	6	1	8	7	5	4	8	6	9	4	3
1	8	2	9	7	6	2	5	4	7	3	6	8	5	9	4	1	6	8	9	3	7	5	1	4
9	1	5	8	7	6	9	7	8	2	4	8	3	5	6	7	1	9	4	3	6	2	7	9	3

WAIS

Wechsler Adult Intelligence Scale
ESCALA DE INTELIGÊNCIA PARA ADULTOS
FOLHA DE REGISTRO

Nome Sexo

Nascimento / / 19..... Idade anos me

Instrução Ocupação

Local do exame Data / / 19.....

Examinador

TÁBUA DE EQUIVALÊNCIA DOS PONTOS												
ESCALA PADRÃO	NÚMERO DE PONTOS NOS TESTES										ESCALA PADRÃO	
	VERBAIS					DE EXECUÇÃO						
	INFORMAÇÃO	COMPREENSÃO	ARITMÉTICA	SEMELHANÇAS	NÚMEROS	VOCABULÁRIO	SÍMBOLOS	COMPLETAR FIGURAS	CUBOS	ARRANJO DE FIGURAS		ARMAR OBJETOS
19	29	27-28	—	26	17	78-80	87-90	—	—	—	—	19
18	28	26	—	25	—	76-77	83-86	21	—	36	44	18
17	27	25	18	24	—	74-76	79-82	—	48	38	43	17
16	26	24	17	23	16	71-73	76-78	20	47	34	42	16
15	25	23	16	22	15	67-70	72-73	—	46	33	41	15
14	23-24	22	15	21	14	63-66	69-71	19	44-48	32	40	14
13	21-22	21	14	19-20	—	59-62	66-68	18	42-43	30-31	39-39	13
12	19-20	20	13	17-18	13	54-58	62-65	17	39-41	28-29	36-37	12
11	17-18	19	12	15-16	12	47-53	58-61	16-18	35-38	26-27	34-35	11
10	15-16	17-18	11	13-14	11	40-46	52-57	14	31-34	23-25	31-33	10
9	13-14	15-16	10	11-12	10	32-39	47-51	12-13	28-30	20-23	28-30	9
8	11-12	14	9	9-10	—	26-31	41-48	10-11	25-27	18-19	25-27	8
7	9-10	12-13	7-8	7-8	9	22-25	35-40	8-9	21-24	15-17	22-24	7
6	7-8	10-11	6	5-6	8	18-21	29-34	6-7	17-20	12-14	19-21	6
5	5-6	8-9	5	4	—	14-17	23-26	5	13-16	9-11	15-18	5
4	4	6-7	4	3	7	11-13	18-22	4	10-12	8	11-14	4
3	3	5	3	2	—	10	15-17	3	6-9	7	8-10	3
2	2	4	2	1	6	9	13-14	2	3-5	6	8-7	2
1	1	3	1	—	4-5	8	12	1	2	5	3-4	1
0	0	0-2	0	0	0-3	0-7	0-11	0	0-1	0-4	0-2	0

S U M A R I O			
TESTES	Pontos	Por % da	Dispers
INFORMAÇÃO			
COMPREENSÃO			
ARITMÉTICA			
SEMELHANÇAS			
NÚMEROS			
VOCABULÁRIO			
TOTAL VERBAL			
SÍMBOLOS NUMÉRICOS			
COMPLETAR FIGURAS			
CUBOS			
ARRANJO DE FIGURAS			
ARMAR OBJETOS			
TOTAL DE EXECUÇÃO			
TOTAL GLOBAL			
TOTAL VERBAL	QI		
TOTAL DE EXECUÇÃO	QI		
TOTAL GLOBAL	QI		

I: INFORMAÇÃO (5)	PONTOS 1 ou 0		PONTOS 1 ou 0	PONTOS 1 ou 0
1. BANDEIRA		11. ALTURA		21. SENADORES
2. ROLA		12. ITÁLIA		22. GENESIS
3. MESES		13. ROUPAS		23. TEMPERATURA
4. TERMÔMETRO		14. TIRADENTES		24. LUSIADAS
5. BORRACHA		15. HAMLET		25. VASOS
6. PRESIDENTES		16. VATICANO		26. ALCOHÃO
7. CASTRO ALVES		17. S. PAULO		27. FAUSTO
8. SEMANAS		18. EGITO		28. ETNOLOGIA
9. PANAMÁ		19. PÃO		29. APÓCRIFA
10. CANADÁ		20. POPULAÇÃO		SOMA



2. COMPREENSÃO (4)		PONTOS 2-1-0
1. ROUPAS		
2. LOCOMOTIVA		
3. ENVELOPE		
4. COMPANHIAS		
4. CINEMA		
6. IMPOSTOS		
7. FERRO		
8. MENORES		
9. FLORESTA		
10. TERRENOS		
11. SURDOS		
12. ENTERRO		
13. CÃO		
14. ANDORINHA		
SOMA		

4. SEMELHANÇAS		PONTOS 2-1-0
1. LARANJA — BANANA		
2. CASACO — VESTIDO		
3. MACHADO — SERRA		
4. CÃO — LEÃO		
5. NORTE — OESTE		
6. OLHO — OUVIDO		
7. AR — ÁGUA		
8. MESA — CADEIRA		
9. OVO — SEMENTE		
10. POEMA — ESTÁTUA		
11. MADEIRA — ÁLCOOL		
12. ELOGIO — PUNIÇÃO		
13. MOSCA — ÁRVORE		
SOMA		

OBSERVAÇÕES:

3. ARITMÉTICA (4)				
	TEMPO	RESP.	T.	PONTOS 1 ou 0
1.	15s			
2.	15s			
3.	15s			
4.	15s			
5.	30s			
6.	30s			
7.	30s			
8.	30s			
9.	30s			
10.	30s			
11.	60s			2 - 1 - 0
12.	60s			2 - 1 - 0
13.	60s			2 - 1 - 0
14.	120s			2 - 1 - 0
SOMA				

5. NÚMEROS		PONTOS
ORDEM DIRETA		CIR.
5-8-2 8-8-4		3
6-4-3-9 7-2-8-6		4
4-2-7-3-1 7-5-8-3-6		5
6-1-9-4-7-3 8-9-2-4-8-7		6
5-9-1-7-4-2-8 4-1-7-9-3-8-6		7
5-9-1-9-2-6-4-7 8-9-2-9-5-1-7-4		8
2-7-5-8-6-2-5-8-4 7-1-3-9-4-2-5-6-8		9
ORDEM INVERSA		CIR.
2-4 5-8		2
6-2-9 4-1-5		3
3-2-7-9 4-9-8-8		4
1-5-2-8-6 6-1-3-4-3		5
5-3-9-4-1-8 7-2-4-5-5-8		6
8-1-2-9-3-8-5 4-7-3-9-1-2-8		7
9-4-3-7-6-2-5-8 7-2-8-1-9-6-5-3		8
SOMA		D--- + I--- =---

6. VOCABULÁRIO (5)

	2.1.0	
1. CAMA		
2. NAVIO		
3. CRUZEIRO		
4. TECIDO		
5. COMPAIXÃO		
6. DOMÉSTICO		
7. CONSERTAR		
8. REUNIR		
9. ALMOÇO		
10. EDIFÍCIO		
11. ENORME		
12. TRANQUÍLO		
13. CORAGEM		
14. INVERNO		
15. FATIA		
16. ESCONDER		
17. TERMINAR		
18. REGULARIZAR		
19. COMEÇAR		
20. EMBARAÇAR		
21. SENTENÇA		
22. APRESSAR		
23. INCOMPARÁVEL		
24. CONSUMIR		
25. AUDACIOSO		
26. REMORSO		
27. SANTUÁRIO		
28. CAVERNA		
29. CALAMIDADE		
30. AGOURENTO		
31. DESIGNAR		
32. INVECTIVA		
33. PONDERAR		
34. OBSTRUIR		
35. TANGÍVEL		
36. PERÍMETRO		
37. RELUTANTE		
38. PARÓDIA		
39. PLAGIAR		
40. TRESPASSAR		



UNICAMP
NOME

PRONTUÁRIO CLÍNICO GERAL

ROGM

R.C. No.

DATA	MEDICO	SUPERVISOR	INFORMANTE
------	--------	------------	------------

MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO

SUSPEITA DE DOENÇA GENÉTICA EM PACIENTE QUE APRESENTA:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> MALFORMAÇÃO ISOLADA OU MÚLTIPLA | <input type="checkbox"/> RETARDAMENTO NEUROPSICOMOTOR E/OU DEFICIÊNCIA MENTAL |
| <input type="checkbox"/> DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO E/OU DISTÚRBO ÓSTEO-ARTICULAR | <input type="checkbox"/> DEFICIÊNCIA VISUAL |
| <input type="checkbox"/> DEFICIÊNCIA AUDITIVA | <input type="checkbox"/> DISTÚRBIOS NA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL |
| <input type="checkbox"/> INFERTILIDADE | <input type="checkbox"/> ESTERILIDADE |
| <input type="checkbox"/> DISTÚRBO METABÓLICO | <input type="checkbox"/> OUTRO |

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> CASAL CONSANGÜÍNEO | <input type="checkbox"/> DOENÇA GENÉTICA JÁ DIAGNOSTICADA |
| <input type="checkbox"/> OUTRO | |

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

		MIM
		POSSUM
		BDEN

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

- | | | | |
|--------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> AD | <input type="checkbox"/> DLX | <input type="checkbox"/> TERATOGÊNESE | <input type="checkbox"/> FAMILIAR |
| <input type="checkbox"/> AR | <input type="checkbox"/> POLIGÊNICO | <input type="checkbox"/> INDEFINIDO | <input type="checkbox"/> ESPORÁDICO |
| <input type="checkbox"/> RLX | <input type="checkbox"/> ANOMALIA CROMOSSÔMICA | | <input type="checkbox"/> EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL |
| <input type="checkbox"/> OUTRO | | | <input type="checkbox"/> PENETRÂNCIA INCOMPLETA |

I - IDENTIFICAÇÃO

NOME		DATA DE NASCIMENTO	IDADE
COR	SEXO	NATURAL DE	
<input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		
PROFISSÃO			
ESCOLARIDADE	SUPERIOR	NA ÁREA	
<input type="checkbox"/> ANALFABETO	SERIE GRAU <input type="checkbox"/> COMPLETO <input type="checkbox"/> INCOMPLETO		
CÔNJUGE			IDADE
COR	NATURAL DE	PROFISSÃO	
<input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> A			
ESCOLARIDADE	SUPERIOR	NA ÁREA	
<input type="checkbox"/> ANALFABETO	SERIE GRAU <input type="checkbox"/> COMPLETO <input type="checkbox"/> INCOMPLETO		
PAI			IDADE
COR	NATURAL DE	PROFISSÃO	
<input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> A			
ESCOLARIDADE	SUPERIOR	NA ÁREA	
<input type="checkbox"/> ANALFABETO	SERIE GRAU <input type="checkbox"/> COMPLETO <input type="checkbox"/> INCOMPLETO		
MÃE			IDADE
COR	NATURAL DE	PROFISSÃO	
<input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> A			

ENFERMIDADES AGUDAS

NEGATIVA GRIPE RUBÉOLA SARAMPO
 CAXUMBA ITU VARICELA OUTRA

PERÍODO

ENFERMIDADES CRÔNICAS

NEGATIVA ASMA BRÔNQUICA DIABETES INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
 HANSEÍASE DST GASTRITE E/OU ÚLCERA GASTRODUODENAL
 EPILEPSIA OUTRA

IMUNIZAÇÕES

NEGATIVA ANTI-TETÂNICA OUTRA PERÍODO

OBSERVAÇÕES

FATORES FÍSICOS

NEGATIVO EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO RADIOGRAFIA
 RADIOTERAPIA TIPO DENTÁRIA
 TRAUMATISMO PERÍODO _____ ABDOMINAL
 RADIOSCOPIA OUTRA

OBSERVAÇÕES

FATORES QUÍMICOS

NEGATIVO VITAMINAS ANTIBIÓTICOS ANTI-EMÉTICOS
 TRANQUILIZANTES CORTICÓIDES ANOREXIGENOS HORMÔNIOS
 ANALGÉSICOS OUTRO

ESPECIFICAR DROGAS E DOSES

PERÍODO	FUMO	ALCOOL	OBSERVAÇÕES
	CIGARROS - DIA	<input type="checkbox"/> USO CRÔNICO	

ENGRAVIDOU EM USO DE ANTICONCEPCIONAIS

NEGATIVO ANDULATÓRIO OUTRO

OBSERVAÇÕES

EXAMES SUBSIDIÁRIOS

NEGATIVO SOROLOGIA ESPECIFICAR _____ ULTRASSOM PERÍODO _____
 GLICEMIA EXAMES PRÉ-NATAIS DE ROTINA OUTRO

DADOS PATERNOS

NEGATIVO ENFERMIDADE CRÔNICA EXPOSIÇÃO A RADIAÇÕES ATÉ 3 MESES ANTES DA FECUNDAÇÃO
 OUTRO

C - PARTO

TIPO

NORMAL FORCEPS CESARIANA

LOCAL

HOSPITALAR ESPECIFICAR _____ DOMICILIAR OUTRO

ASSISTIDO POR

MÉDICO PARTEIRA OUTRO

ANESTESIA

NEGATIVA BLOQUEIO PUDENDO PERIDURAL/RAQUI GERAL

SEDAÇÃO

INDUÇÃO

TRABALHO DE PARTO	PERÍODO EXPULSÃO	RUPTURA DA BOLSA
HORAS	MINUTOS	<input type="checkbox"/> OPORTUNA <input type="checkbox"/> PRECOZE

APRESENTAÇÃO

CEFÁLICA PELVICA CORVICA
 NÃO ESPECIFICADA OUTRA

CIRCULAR DE GORDÃO

NÃO SIM
 NÃO SE

LÍQUIDO AMNÍOTICO

CLARO MECONIAL
 NÃO INF

D - CONDIÇÕES DO RN

IMEDIATO DEMORADO NÃO CHOROU ?

CIANOSE
 NEGATIVO EXTREMIDADES GENERALIZADA ?

TÔNUS
 NORMAL DIMINUIDO AUMENTADO ?

SUCÇÃO
 EFICIENTE DÉBIL ?

ICTERICIA
 NEGATIVO 1as 24h 48h após 48h

INTERCORRÊNCIAS
 FOTOTERAPIA EXSANGUINEO-TRANSFUSÃO NEGATIVO FEBRE CONVULSÕES OUTRA

PERMANÊNCIA NA MATERNIDADE **APGAR** **OBSERVAÇÕES**
 DIAS

E - EVOLUÇÃO

DESENVOLVIMENTO NEURO PSICOMOTOR ★

EVOLUÇÃO	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15 - 24	> 24
SORRISO SOCIAL															
FIRMOU CABEÇA															
SENTOU COM APOIO															
SENTOU SEM APOIO															
PALAVRA															
ANDOU SEM AUXÍLIO															
FRASES															

★ A PARTIR DE 15 MESES ESPECIFICAR O MÊS NO RETÂNGULO

CONCLUSÃO
 NORMAL ATRASADO

FECHOU FONTANELA
 MESES NL ATRASOU ADIANTOU

CONTROLE VESICAL
 DIURNO NOTURNO ANAL

PRIMEIRO DENTE
 MESES NL ATRASOU ADIANTOU

OBSERVAÇÕES

FREQÜENTA APAE OU INSTITUIÇÕES CONGÊNERES
 NÃO SIM

ESCOLARIDADE
 NENHUMA CLASSE ESPECIAL ESCOLA REGULAR AMBAS

ANOS DE ESCOLARIDADE
 ATUALMENTE NA SERIE DO GRAU ANOS

REPETIU ?
 APOS FREQUENTAR ESCOLA REGULAR DIRETAMENTE À INSTITUIÇÃO

OBSERVAÇÕES

ANTECEDENTES MÓRBIDOS

DOENÇAS PRÓPRIAS DA INFÂNCIA
 CATAPORA CAXUMBA RUBÉOLA

PELE
 NDN MANDUAS OUTRO

OLHOS
 NDN ESTRABISMO CONJUNTIVITE LACRIMEJAMENTO VICIO DE REFRAÇÃO

OUVIDOS
 NDN INFECÇÕES HIPOACUSIA OUTRO

NARIZ
 NDN HIPERTROFIA DE ADENOIDES OUTRO

APARELHO CARDIOVASCULAR
 NDN SCPPC CIAANOSE DISPNEIA AOS ESFORÇOS OUTRO

APARELHO RESPIRATORIO
 NDN IVAS DE REPETIÇÃO PNEUMONIAS (No ____) ASMA BRÔNQUICA OUTRO

TGI
 NDN VÔMITOS DIARRÉIA PRISÃO DE VENTRE INTOLERÂNCIA ALIMENTAR

HABITO INTESINAL OUTRO

010005

REGULARES IRREGULARES OUTRO

SNC MENINGITE

NDN

CONVULSÕES

TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS OUTRA

IDADE DE APARECIMENTO

ÚLTIMO EPISÓDIO

MEDICAÇÃO ATUAL

ANTECEDENTES CIRURGICOS

NDN

ORQUIDOPEXIA

HERNIORRAFIA

INGUINAL

UMBILICAL

OUTRA

EXAMES SUBSIDIÁRIOS JÁ REALIZADOS

COMPORTAMENTO

SOCIÁVEL

AGRESSIVO

APÁTICO

OUTRO

F - IRMANDADE

GEST.	CONCEITO *	NOME	SEXO	IDADE	OBSERVAÇÕES
01					
02					
03					
04					
05					
06					
07					
08					
09					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

* NV = NATIVIVO

NM = NATIMORTO

AE = ABORTO ESPONTÂNEO

AP = ABORTO PROVOCADO

OBSERVAÇÕES

G - ANTECEDENTES FAMILIARES

DIABETES

LEPRA

DST

ATOPIA

REAÇÃO MEDICAMENTOSA

DROGA

EPILEPSIA

OUTRAS DOENÇAS NA FAMÍLIA

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE PROBLEMA SEMELHANTE

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE ALGUMA OUTRA DOENÇA

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE MALFORMAÇÕES E/OU DEFICIÊNCIA MENTAL

ANTEPASSADOS

EUROPEUS LATINOS

EUROPEUS NÃO LATINOS

JUDEUS

ÍNDIOS

ÁRABES

NEGROS

ORIENTAIS

OUTROS

PAIS DE NASCIMENTO DOS AVÓS

PATERNOS

MATERNOS

CONSANGUINIDADE ENTRE OS PAIS

NÃO

SIM

CASAMENTOS CONSANGÜINEOS NA FAMÍLIA

NÃO

SIM

NÃO S.M.

GENEALOGIA

III - EXAME FÍSICO

DATA _____ MÉDICO _____ FICHA No. _____

BIOMETRIA E DADOS GERAIS

PESO		ESTATURA		PC		ENVERGADURA	
Kg	pt	cm	pt	cm	pt	cm	cm
PT		DIM		DBA		DAP	
cm		cm		cm		cm	
INDICE CEFÁLICO (BA / AP)		DICE		DICI		MÃO	
%		cm		cm		cm	
DEDO MEDIO		DEDO MEDIO / MÃO		BREGMA		ESTADO GERAL	
cm		%		pt		<input type="checkbox"/> BOM <input type="checkbox"/> SATISFATORIO <input type="checkbox"/> MAL	

MUCOSAS CORADAS DESCORADAS

CIANOSE ICTERICIA

OBSERVAÇÕES _____

CRÂNIO E FACE

NDN MICROCEFALIA MACROCEFALIA HIDROCEFALIA BRAQUICEFALIA DOLICOCEFALIA

OCCIPITAL	FRONTAL		
<input type="checkbox"/> PLANO <input type="checkbox"/> PROEMINENTE	<input type="checkbox"/> ALTO <input type="checkbox"/> ABALADO	<input type="checkbox"/> GLABELA PROEMINENTE	<input type="checkbox"/> CRANIOSSINOSTOSE

ASSIMETRIA CRANIANA DISJUNÇÕES DE SUTURAS ÁREAS DE APLASIA DO COURO CABELUDO

IMPLANTAÇÃO DOS CABELOS NA FRONTE BAIXA ALTA BOM

ORELHAS

- NDN IMPLANTAÇÃO BAIXA ROTAÇÃO POSTERIOR EM ABANO DISMORFICAS
 MICROTTA GRAU "PITS" PRE-AURICULARES APÊNDICES PRE-AURICULARES OUTRO

CONDUITO AUDITIVO EXTERNO

- AUSÊNCIA OU ESTENOSE

OBSERVAÇÕES**OLHOS**

- NDN SINOFRE HIPERTELORISMO PREGAS EPICÂNTICAS TELECANTO

FENDAS PALPEBRAIS OBLIQUAS

- PARA CIMA PARA BAIXO PTOSE PALPEBRAL FENDAS PALPEBRAIS ESTREITAS

ESTRABISMO

- CONVERGENTE DIVERGENTE NISTAGMO LACRIMEJAMENTO EXOFTALMIA
 MICRO/ANOFTALMIA ESCLERÓTICA AZULADA OPACIDADE DE CÔRNEA

COLOBOMA (LOCALIZAÇÃO)

- ÍRIS CORÓIDE CRISTALINO RETINA PALPEBRA
 ANIRIDIA MANCHAS NA ÍRIS CATARATA GLAUCOMA RETINOSE PIGMENTAR
 OUTRO

NARIZ

- NDN EM SELA PEQUENO PROeminENTE BASE NASAL ALARGADA
 HIPOPLASIA ALAR NARINAS ANTEVERTIDAS

ESTENOSE DOS ORIFÍCIOS NASAIS

- ANTERIORES POSTERIORES DESVIO DO SEPTO OUTRO

MAXILIAR E MANDÍBULA

- NDN HIPOPLASIA MAXILAR MICROGNATIA RETROGNATISMO PROGNATISMO
 OUTRO

BOCA

- NDN MICROSTOMIA MACROSTOMIA COMISSURAS BUCAIS DESVIADAS PARA BAIXO

"PHILTRUM"

- LONGO APAGADO VOLUMOSOS FINOS FOSSETAS LÁBIO INFERIOR

FISSURA LABIAL

- D E M ANTERIOR POSTERIOR EM "U" EM "V" ÚVULA BÍFIDA

PALATO

- ALTO OGIVAL ESTREITO MACROGLOSSIA PLICADA FENDIDA PROTRUSA

PREO LINGUAL

- CURTO HIPERTROFIADO HIPERTROFIA GENGIVAL

- MA OCLUSÃO DENTÁRIA OUTRAS ANOMALIAS DENTAIS ANODONTIA HIPODONTIA OUTRO

PESCOÇO

- NDN CURTO ALADO EXCESSO DE PELE TORCICOLO CONGÊNITO
 BOCIO OUTRO

TORAX

- NDN PEQUENO EM BARRIL ESTERNO CURTO PROeminENTE

PEITO

- ESCAVADO CARENADO HIPOPLASICOS SUPERNUMERARIOS AUMENTO DA DISTÂNCIA INTERMAMILAR

- DEFECTOS COSTAIS OUTRO

SEMILOGIA PULMONAR

- NORMAL

- ANORMAL

OBSERVAÇÃO

FR

MR min

SEMILOGIA CARDIO-VASCULAR

- NORMAL

- ANORMAL

OBSERVAÇÃO

FC

PA

DIFERENÇA DE PRESSÃO ENTRE OS MEMBROS

OBSERVAÇÕES

bpm

x

mmHg

COLUNA

- NDN FOVEA COCCÍGUA APÊNDICE PRE-SACRAL QUIROSE
 LOROSE FOCULOSE

ABDOMEN

NDN DIASTASE DE RETOS AI UMBILICAL INGUINAL D E

HEPATOMEGALIA ESPLENOMEGALIA

TUMORAÇÕES ANORMAIS PALPÁVEIS

MEMBROS SUPERIORES

NDN MÃOS PEQUENAS BRAQUIDACTILIA ARACNODACTILIA POLIDACTILIA PRÉ-AXIAL POS-AXIAL

HIPOPLASIA DE METACARPÍANOS

CLINODACTILIA CAMPTODACTILIA

SINDACTILIA

CUTÂNEA PREGA ÚNICA NO DEDO MÍNIMO HIPOPLASIA DA FALANGE MÉDIA DO DEDO MÍNIMO
 ÓSSEA ACAVALGAMENTO DE DEDOS

POLEGAR

TRIFALÂNGICO ALARGADO ADUTO IMPLANTAÇÃO PROXIMAL DEDOS EM FUSO

AMELIA FOCOMELIA AUSÊNCIA OU HIPOPLASIA CONGÊNITA DE DEDOS ANTEBRAÇO MÃO BRAÇO

CONSTRIÇÕES ANULARES

NÃO SIM

PREGA PALMAR ÚNICA

COMPLETA D E INCOMPLETA D E

PADRÕES DERMATOGLÍFICOS EM ÁREAS PALMARES

TENAR ÁREA II ÁREA III ÁREA IV HIPOTENAR

FÓRMULA DACTILOSCÓPICA

D t A B C D
E t A B C D

MEMBROS INFERIORES

NDN PÉS PEQUENOS BRAQUIDACTILIA ARACNODACTILIA

POLIDACTILIA

PRÉ-AXIAL POS-AXIAL HIPOPLASIA DE METATÁRSIANOS ESPECIFICAR

CLINODACTILIA ACAVALGAMENTO DE ARTELHOS SINDACTILIA SULCO PLANTAR ENTRE HALUX E 2º ARTELHO
 CAMPTODACTILIA CUTÂNEA ÓSSEA DISTÂNCIA AUMENTADA ENTRE HALUX E 2º ARTELHO

PÉ TORTO CONGÊNITO

EQUINO CALCÂNEO VALGO VARO D E

PE PLANO CALCÂNEO PROEMINENTE HALUX ALARGADO VARO VALGO

PÉ EM "MATA BORRÃO"

AMELIA FOCOMELIA AUSÊNCIA OU HIPOPLASIA CONGÊNITA DE ARTELHOS PE FERNA COXA CONSTRIÇÕES ANULARES NÃO SIM

PADRÕES DERMATOGLÍFICOS PLANTARES ANÔMALOS

OBSERVAÇÕES

ESQUELETO E ARTICULAÇÕES

NDN CUBITO VALGO COXA VALGA LIMITAÇÕES ARTICULARES LUXAÇÕES CONGÊNITAS
 HIPEREXTENSIBILIDADE ARTICULAR CONTRATURA GENERALIZADA POR FLEXÃO DAS ARTICULAÇÕES DO MEMBROS

TECIDOS CELULAR SUBCUTÂNEO

NDN DESENVOLVIMENTO ESCASSO EXCESSIVO FLEXYD PASTOSO

GENITAIS E CARACTERES SEXUAIS SECUNDARIOS

MASCULINOS

- NDN CRIPTORQUIDIA MICRORQUIDIA MACRORQUIDIA D E
- TESTICULO RETRATIL HIDROCELE HIPOPLASIA DE BOLSA ESCROTAL

PÊNIS

COMPRIMENTO

- NL DIMINUIDO AUMENTADO RECURVADO

HIPOSPADIA

- BALANO-PREPUAL PENIANA PENESCROTAL PERINEAL FIMOSE

- GINECOMASTIA HÁBITO EUNUCÓIDE DISTRIBUIÇÃO GINECÓIDE DE GORDURA TANNER P DISTRIBUIÇÃO GINECÓIDE

PELOS AXILARES

- AUSENTES ESCASSOS

FEMININOS

GRANDES LÁBIOS

- NDN HIPOPLÁSICOS DESPIGMENTADOS CLITOROMEGALIA TANNER P

DESENVOLVIMENTO MAMÁRIO

PELOS PUBIANOS

- TANNER P DISPOSIÇÃO ANDRÓIDE AUSENTES ESCASSOS

PELOS AXILARES

AMBIGUOS

MUSCULATURA

- NDN HIPOTRÓFICA HIPERTRÓFICA

- AGENESIA MUSCULAR CONGÊNITA

- HIPOTÔNICA HIPERTÔNICA

PELE E ANEXOS

- NDN ALTERAÇÃO DA PIGMENTAÇÃO

ALBINISMO

- TOTAL PARCIAL MANCHAS PERIORAIS MANCHAS "MONGÓIS" MANCHAS CAFÉ-COM-LEITE

- OUTRAS MANCHAS HEMANGIOMAS

- TELANGIECTASIAS NEVOS PIGMENTADOS ALOPECIA TOTAL PARCIAL HIRsutISMO

HIPOPLASIA OU DISPLASIA DAS UNHAS

- MÃOS PÉS UNHAS HIPERCONVEXAS TUMORAÇÕES OUTRO

EXAME NEUROLÓGICO

- NORMAL ALTERADO

DESCREVER



HOSPITAL DE CLÍNICAS UNICAMP

DISCIPLINA DE NEUROPEDIATRIA EXAME NEUROLÓGICO EVOLUTIVO

NOME _____	Nº REGISTRO _____
DATA DO NASCIMENTO _____	IDADE CRONOLÓGICA _____
DATA DO EXAME: _____	
DIAGNÓSTICO _____	

PERFIL NEUROLÓGICO DE DESENVOLVIMENTO

7						
6						
5						
4						
3						
ANOS						
	Equil. estat.	Equil. dinam.	Coord. apend.	Persist. motora	Sensib. tronco	Coord. membros

FUNÇÕES

EXAME DE FALA: _____

DOMINÂNCIA LATERAL: mão _____
 olho _____
 pé _____

CONCLUSÃO: _____

EXAME DE FALA

PROVA 4 - _____

PROVA 5 - _____

PROVA 6 - _____

PROVA 7 - _____

OBSERVAÇÃO: _____

DOMINÂNCIA LATERAL

PROVA 61 - CHUTAR BOLA

1: _____

2: _____

3: _____

PÉ: _____

PROVA 62 - JOGAR BOLA DE TENIS AO EXAMINADOR

1: _____

2: _____

3: _____

MÃO: _____

PROVA 118 - CARTÃO COM FURO PARA DOMINÂNCIA OCULAR.

1: (DUAS MÃOS) _____

2: (MÃO CONTRA-LATERAL): _____

3: (MÃO HOMOLATERAL): _____

OLHO: _____

OBSERVAÇÃO: _____

EQUILÍBRIO ESTÁTICO

PROVAS	TEMPO	Discriminação	
		sim	não
26 - régua no indicador	10"	•	6
20 - agachado (o.a.)	10"	•	6
16 - uma perna fletida	10"	•	6
12 - equilíbrio num pé só	30"	•	6
10 - equil. ponta do pé (o.a.)	30"	•	5 6
25 - ponta do pé com o calcanhar (o.f.)	10"	•	5
24 - ponta do pé com o calcanhar (o.a.)	10"	•	4
9 - posição de Romberg (o.f.)	30"	•	3
8 - posição de Romberg (o.a.)	30"	•	

3 4 5 6 7 anos

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

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

EQUILÍBRIO DINÂMICO

PROVAS	Discriminação	
	sim	não
49 - saltar batendo palmas	•	5 6
48 - pular num pé só	•	4 5
32 - andar para trás com calcanhar na ponta do pé	•	5
50 - saltar para o lado	•	4
47 - pular com pé dominante	•	4
46 - pular com pés juntos	•	4
45 - saltar girando	•	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 escadas sem apoio alternando os pés	•	3
33 - andar na ponta dos pés	•	3
42 - correr contornando obstáculos	•	
30 - andar para trás puxando carrinho.	•	
52 - pegar objeto sem auxílio da outra mão	•	
36-37 - subir e descer escada sem apoio	•	
27 - andar em linha reta	•	

3 4 5 6 7 anos

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

COORDENAÇÃO APENDICULAR

PROVAS	Discriminação	
	sim	não
- eudiadococinesia	5	6
- ritmo com lápis	5	6
- copiar losango	5	6
- ritmo com indicador e pé	4	5
- enrolar fio no indicador	4	5
- círculos com dedo indicador	4	5
- abrir uma mão fechar outra	4	5
- polegar nos dedos	4	5
- sentado ritmo alternando pés	4	5
- jogar bola no alvo	4	5
- copiar quadrado	4	5
- copiar círculo	4	5
- enrolar fio no carretel	3	3
- fazer bola de papel	3	3
- index - nariz (o.f.)	3	3
- copiar cruz	3	3
- virar página eumétrica-mente	3	3
- index - nariz (o.a.)	3	3
- jogar bola de tenis em direção ao examinador	3	3
- copiar traço vertical	3	3
- chutar bola	3	3
- construir torre de 9 cubos	3	3

COORDENAÇÃO TRONCO-MEMBROS

	Discriminação	
	sim	não
84 - deitar e sentar sem apoio	6	6
83 - ext tronco, flexão joelhos	4	5

SINCINESIAS

89 - prova das "marionetes"					
88 - mostrar dentes					
87 - enrugar fronte					
86 - mão. mão					
85 - pé - mão					
78 - polegar com dedos					
73 - enrolar fio no carretel					
71 - fazer bola de papel com mão não dominante					
69 - fazer bola de papel com mão dominante					
67 - círculos com dedo indicador					

NOTA: Na coordenação tronco-membros marcar com círculo a resposta presente e com sinal negativo o fracasso. Nas sincinesias marcar com a letra P a presença e com a letra A, a ausência de sincinesia nas provas.

A Marcar com círculo a resposta presente. Com sinal negativo onde fracassou.

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

PERSISTÊNCIA MOTORA

PROVAS	EMPO	Discriminação						
		3	4	5	6	7		
97 - MMs. Ss. horizontais, dedos afastados; polegares separados 1cm	30"						5	6
95-96 - olhar extremo lateral D e E	30"						6	
94 - protusão da língua (o.f.)	40"						3	4
93 - protusão da língua (o.a.)	40"						3	
92 - boca aberta	40"						3	
91 - olhos fechados	20"						3	

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

TONO MUSCULAR

98 - palpação e balanço passivo

3 4 5 6 7 anos

normal = 0
variável = ±
hipertonia = +
hipotonia = -

REFLEXOS PROFUNDOS E SUPERFICIAIS

PROVAS

- 99 - aquilianos
- 100 - patetares
- 101 - bicipitais
- 102 - estlio - radiais
- 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 a 123 - conhece e denomina cores
- 119 a 124 - conhece e denomina preto e branco
- 111 a 117 - reconhece objetos familiares
- 107 - reconhece posições segmentares

	Discrimina						
	3	4	5	6	7		
109-110 - conhece direita e esquerda						5	
108 - reconhecimento de dedos						4	
120 a 123 - conhece e denomina cores						3	4
119 a 124 - conhece e denomina preto e branco						3	
111 a 117 - reconhece objetos familiares							
107 - reconhece posições segmentares						3	

3 4 5 6 7 anos

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



ROTEIRO DE EXAME
NEUROLOGIA INFANTIL

PACIENTE			
HC / PRÉ-MATRÍCULA	IDADE	DATA	HORA
UNIDADE DE SAÚDE	UNIDADE RESPONSÁVEL PELO ATENDIMENTO		

PROCEDÊNCIA	CRÂNIO FORMA	PC	BA	AP	ESCOLARIDADE
BREGMA	PERCUSSÃO	AUSCULTA		TRANSILUMINAÇÃO	

PSIQUISMO - ESTADO DE CONSCIÊNCIA - CARACTERÍSTICAS DO SONO

CHORO	FACIES
-------	--------

LINGUAGEM - BALBUCIO	PALAVRA-FRASE	FRASE
----------------------	---------------	-------

ATITUDE	PRAXIA	LATERALIDADE
		<input type="checkbox"/> MÃO <input type="checkbox"/> PÉ <input type="checkbox"/> OLHO

MOVIMENTAÇÃO ESPONTÂNEA

MOVIMENTAÇÃO ESTIMULADA

MANOBRAS DE OPOSIÇÃO

RECHAÇO MMSS	MMII
-----------------	------

MANOBRAS DA BEIRA DA CAMA

TONO - ATIVO E PASSIVO	TROFISMO
------------------------	----------

MOVIMENTAÇÃO PASSIVA	BALANÇO PASSIVO
----------------------	-----------------

MANOBRAS DO CACHECOL	MANOBRAS DE TOBLER
----------------------	--------------------

MOVIMENTAÇÃO AUTOMÁTICA RESPIRAÇÃO	MASTIGAÇÃO	DEGLUTIÇÃO
---------------------------------------	------------	------------

CONTROLE ESFINCTÉRICO ANAL	CONTROLE ESFINCTÉRICO VESICAL DIURNO	NOTURNO
----------------------------	---	---------

MOVIMENTAÇÃO INVOLUNTÁRIA CORÉIA	ATETOSE	BALISMO	TREPIDAÇÃO	TREMOR
-------------------------------------	---------	---------	------------	--------

CLONO	OUTROS
-------	--------

MOVIMENTAÇÃO REFLEXA	MIOTÁTICOS				SUPERFICIAIS				
LEGENDA:		D	E		D	E		D	E
P - PRESENTE	NASOPALPEBRAL			BICIPITAL			ADUTOR		
A - ABOLIDO	ORO-ORBICULAR			TRICIPITAL			PATELAR		
H - HIPOATIVO	MANDIBULAR			ESTILO - RADIAL			AQUILIANO		
E - EXALTADO								PALMO MENTAL	
								CUTÂNEO ABDOMINAL	
								CUTÂNEO PLANTAR	

DORACIDADE		SUÇÃO		PREENSÃO PALMAR		PREENSÃO PLANTAR	
ADORO		MAGNUS DE KLEIJN				APOIO PLANTAR	
MARCHA REFLEXA		LANDAU I				LANDAU II	
APOIO LATERAL		PARAQUEDAS				OUTROS	
SINCINESIAS							
EQUILIBRIO ESTÁTICO							
FORMAR CABEÇA		SENTAR COM APOIO				SENTAR SEM APOIO	
DE PÉ SEM APOIO				OLHOS ABERTOS			
				OLHOS FECHADOS			
EQUILIBRIO DINÂMICO							
ENGATINHAR		MARCHA OLHOS ABERTOS		OLHOS FECHADOS		PONTA DE PÉS	
						CALCÂNEOS	
COORDENAÇÃO APENDICULAR							
DIRIGIR MÃO PARA OBJETO		INDEX - NARIZ				CALCÂNEO - JOELHO	
RETIRAR PANO DO ROSTO							
PRONAÇÃO				SUPINAÇÃO			
PREENSAO VOLUNTARIA							
PALMAR		PINÇA DIREITA				PINÇA ESQUERDA	
COORDENAÇÃO TRONCO MEMBROS							
DECÚBITO DORSAL (LEVANTAR TRONCO)							
SENSIBILIDADE ESPECIAL							
VISÃO				AUDIÇÃO			
SENSIBILIDADE GERAL							
SUPERFICIAL				PROFUNDA			
NERVOS CRANIANOS							
I				VII			
II				IX - X			
III - IV - VI				XI			
V				XII			
SINAIS MENINGORRADICULARES							
RIGIDEZ DE NUCA		LASÉGUE		KERNIG		BRUDZINSKI	
DIAGNOSTICOS							
SINDRÔMICO							
TOPOGRÁFICO							
ETIOLÓGICO							



EVOLUÇÃO DO PERÍMETRO CRANIANO

PACIENTE

HC / PRÉ-MATRÍCULA

IDADE

DATA

HORA

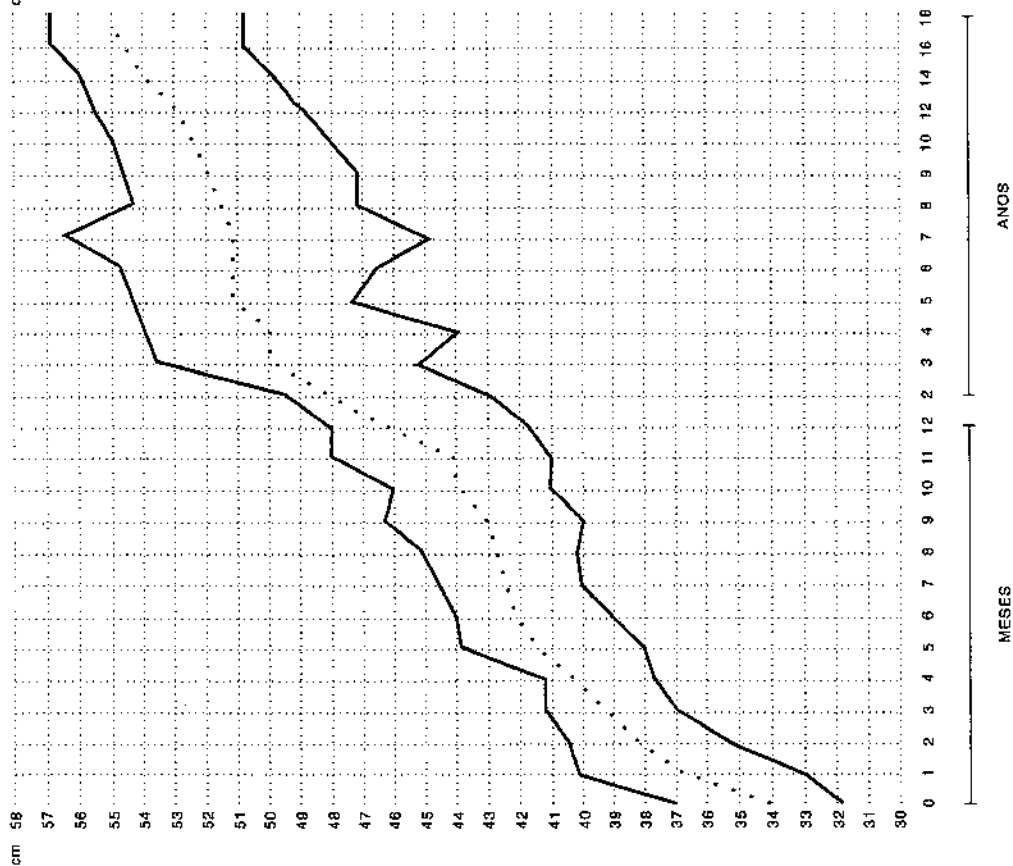
UNIDADE DE SAÚDE

UNIDADE RESPONSÁVEL PELO ATENDIMENTO

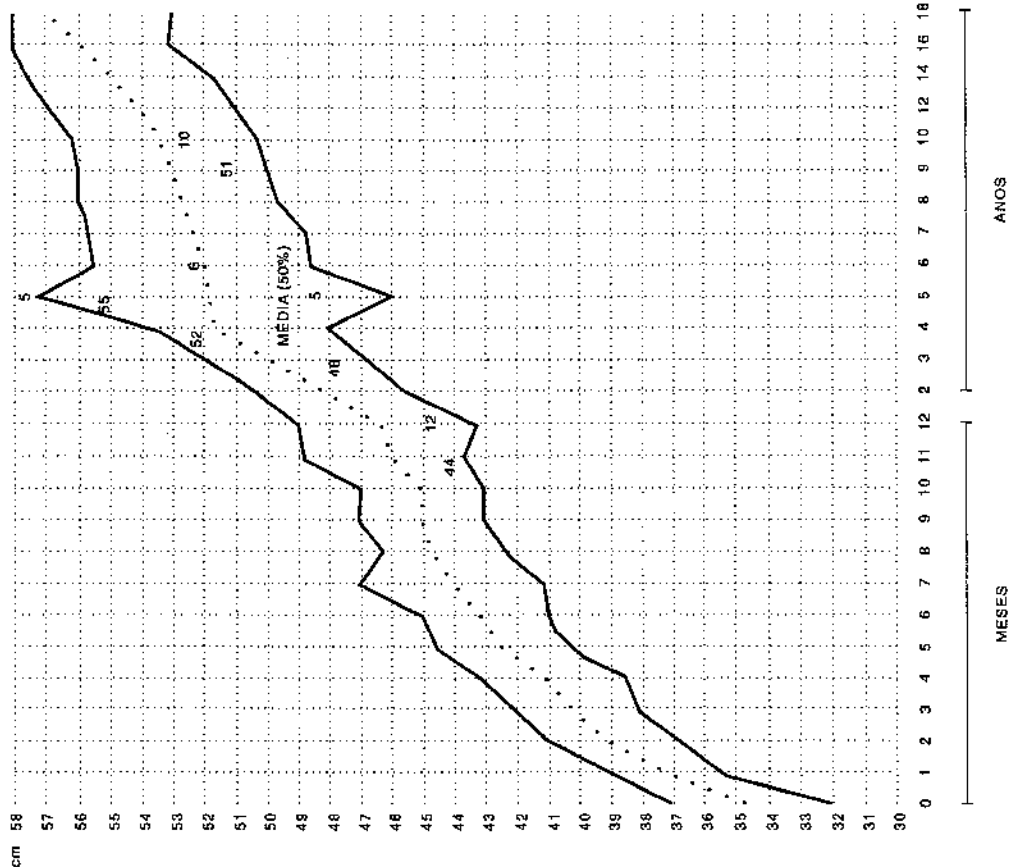
32 _____ - NEUROLOGIA INFANTIL

PERÍMETRO CEFÁLICO

MENINAS



MENINOS



Perímetros cefálicos de 0 a 1 ano, Diamant 1967; de 1 a 2 anos e 8 a 10 anos, Marcondes & col. 1971; de 3 a 7 anos, Diamant & Rodrigues, 1976; 12 anos em diante, Nelhaus, 1968

“Uma flor nasceu na rua!

Passem de longe, bondes, ônibus, rio de aço do tráfego.

Uma flor ainda desbotada rompe o asfalto.

Façam completo silêncio, paralitem os negócios,

Garanto que uma flor nasceu.”

Carlos Drummond de Andrade