

VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES

BC/25798

IB/81373



UNICAMP

A MALFORMAÇÃO FRONTAL NASAL:

**ASPECTOS PATOGÊNICOS, ETIOLÓGICOS, CLÍNICOS E
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Dissertação apresentada à Sub-Comissão de Pós-Graduação em Genética do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANDRÉA TREVAS MACIEL GUERRA

Campinas, 1995

T/UNICAMP

L881_m

VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES

A MALFORMAÇÃO FRONTAL NASAL:

ASPECTOS PATOGÊNICOS, ETIOLÓGICOS, CLÍNICOS E
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida pelo(a) candidato(a)

Vera Lúcia Gil da Silva

Lopes

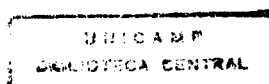
e aprovada pela Comissão Julgadora.

Dissertação apresentada à Sub-
Comissão de Pós-Graduação em
Genética do Instituto de Biologia da
Universidade Estadual de Campinas
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em
Ciências.

12/07/95 *Andréa Trevas Maciel Guerra*

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANDRÉA TREVAS MACIEL GUERRA

Campinas, 1995



UNIDADE	15.12
N.º CHAMADA:	11111111
V.	15.12
TIPO	15.12
PROJ.	15.12
C	1
D	1
PREÇO	15.12
DATA	15.12
N.º CPD	15.12

CN-00077161-1

Ficha elaborada pela Biblioteca Central
UNICAMP

L881m Lopes, Vera Lucia Gil da Silva.
 A malformação frontonasal : aspectos patogenéticos,
 etiológicos, clínicos e diagnóstico diferencial / Vera Lucia
 Gil da Silva Lopes. -- Campinas, SP : [s.n.], 1995.

 Orientador : Andréa Trevas Maciel Guerra.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
 Campinas. Instituto de Biologia.

 1. Hipertelorismo. 2. Nariz-Anomalias e deformidades.
 3. Cápsula nasal. I. Guerra, Andréa Trevas Maciel.
 II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Biologia.
 III. Título.

Para *Negrão* e *Luís Henrique*,
meus companheiros de aventuras,
e minha avó *Tide*, o olhar mais
bondoso que tenho lembrança.

AGRADECIMENTOS

A solidariedade de muitos fazem parte de minha vida profissional, e espero que todos eles saibam o quanto sou grata. Algumas pessoas, contudo, contribuíram de maneira bastante significativa para a realização desse trabalho. À elas, o meu especial reconhecimento.

Prof. Dr. *Cássio Menezes Raposo do Amaral*, pela oportunidade de desenvolver esse e outros trabalhos na SOBRAPAR.

Profa. Dra. *Valdenize Tizziani* e à secretária *Marly Aparecida de Souza* pelo auxílio na consulta dos arquivos da SOBRAPAR.

Dra. Christine Hackel, pela sua atenção como docente e presidente da Sub-Comissão de Pós-Graduação em Genética do Instituto de Biologia, UNICAMP.

Profa. Dra. *Denise Pontes Cavalcanti*, por ter aberto tantas portas para mim.

Prof. Dr. *Antonio Richieri Costa* e Dra. *Maria Leine Guion de Almeida*, pela receptividade e pela troca de idéias durante a realização desse trabalho.

Prof. Dr. *Robert J Gorlin*, da School of Dentistry, University of Minnesota, com quem pude aprender muito durante nossa convivência.

Prof. Dr. *Eduardo Castilla*, pelas informações do ECLAMC.

Dra. *Denise Barbieri Marmo*, pelas ilustrações contidas neste trabalho.

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

Carlos André Biasi, pela sua amizade, prestatividade e eficiência demonstradas nas suas (e minhas) inúmeras tarefas de secretaria.

Profa. Dra. *Marly A. Spadotto Balarin*, pelo incentivo que recebi na Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, bem como a secretária *Carmen das Graças Silva*, pela colaboração na revisão das referências bibliográficas.

Profa. Dra. *Andréa Trevas Maciel Guerra*, pelo constante estímulo e companheirismo, bem como pela orientação segura e tranqüila na execução deste trabalho.

Profa. Dra. *Antonia Paula Marques de Faria*, Prof. Dr. *Antonio Sérgio Ramalho* e Profa. Dra. *Carmen Sílvia Bertuzzo*, que participaram com suas críticas e sugestões do exame prévio deste trabalho.

CNPq, CAPES e FAEP - UNICAMP, pelo apoio financeiro.

Aqueles que acreditaram em mim e deram seu apoio: meus pais, *José Fernando e Marta*, e minha sogra, *D. Elza*.

Finalmente, agradeço aos amigos que fiz no Departamento de Genética Médica: *Andrea Cristina, Carlos Eduardo, David, Edi, Gervásio, Gisele, João, Nilma e Ruy*. Dividimos tantos momentos bons...

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	8
3. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	10
3.1. O Desenvolvimento da Face.....	11
3.2. As Anomalias Congênitas.....	20
4. A MALFORMAÇÃO FRONTAL NASAL.....	34
4.1. Patogênese.....	35
4.2. Denominações.....	40
4.3. Classificação.....	43
4.4. Hereditariedade.....	51
4.5. A Malformação Frontonasal Como Parte de Quadros Sindrômicos...	56
4.5.1. Quadros de Etiologia Conhecida e/ou Clinicamente Bem Definidos na Literatura Especializada.....	56
4.5.2. Relatos Isolados.....	59
4.5.3. Quadros Clínicos que se Confundem com a Malformação Frontonasal.....	62
4.6. Anomalias Associadas à Malformação Frontonasal.....	65
4.7. Algumas Considerações Acerca do Tratamento e do Diagnóstico Pré-natal da Malformação Frontonasal... ..	73
5. COMENTÁRIOS FINAIS.....	75
6. RESUMO.....	80
7. SUMMARY.....	82
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84

1. INTRODUÇÃO

A Malformação Frontonasal (MFN), também conhecida por Displasia Frontonasal, Disostose Frontonasal e Síndrome da Fenda Facial Mediana, é uma anomalia heterogênea, tanto do ponto de vista etiológico quanto em sua apresentação clínica.

Existem dois critérios para o diagnóstico desse defeito congênito. De acordo com SEDANO e GORLIN (1988), essa entidade nosológica compreende indivíduos portadores de dois ou mais dos seguintes sinais: hipertelorismo ocular, alargamento da base nasal, fissura nasal mediana, acompanhada ou não de fissura de lábio superior e, menos freqüentemente, de palato, fissura uni ou bilateral da asa nasal, ausência de ponta nasal, crânio anterior bífido e implantação em "V" dos cabelos na fronte.

Já WILROY, JR. (1990), considera como sinais principais para o diagnóstico da MFN a existência de hipertelorismo ocular, base nasal alargada e fissura nasal mediana.

Diversos profissionais estão envolvidos na avaliação, no seguimento clínico e no tratamento cirúrgico dos portadores de MFN, o que levou ao surgimento de várias classificações. Duas delas são específicas para essa anomalia, uma baseada em aspectos clínicos (DEMYER, 1967), outra observando aspectos embriológicos (SEDANO *et al.*, 1970). Dentro do contexto geral das fissuras crânio-faciais, a MFN pode receber, ainda, uma classificação anatômico-cirúrgica (TESSIER, 1971), e outra morfogenética (VAN DER MEULEN e COLS, 1983).

Trata-se de uma anomalia congênita bastante rara, cuja incidência ainda não pôde ser estabelecida com exatidão. Na verdade, é tida como

desconhecida em um dos catálogos de defeitos congênitos mais utilizados por geneticistas clínicos (BUYSE, 1990). Ao consultarmos os dados obtidos prospectivamente pelo ECLAMC (Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênitas), a partir de 3.128.690 nascimentos ocorridos no período compreendido entre 1967 e 1993, verificamos que apenas 5 recém-nascidos foram diagnosticados como portadores da MFN. Isso corresponde a uma incidência de 1 / 625.738 nascimentos. Treze outros casos foram ainda registrados com a descrição clínica de "nariz anormalmente alargado, com ponta dupla ou bífida" (CASTILLA, 1995).

A MFN pode apresentar-se como uma anomalia isolada, como parte de um quadro sindrômico e, ainda, confundir-se com outras condições clínicas. É desejável, porém, que se chegue a um diagnóstico preciso, pois isso permite o aconselhamento genético adequado à família e fornece informações quanto à evolução clínica do indivíduo afetado e aos cuidados a serem tomados por uma equipe multidisciplinar.

O médico especialista em Genética Clínica atua junto a portadores de anomalias congênitas, deficiência mental, deficiência visual e/ou auditiva, erros inatos de metabolismo, doenças neurológicas geneticamente determinadas e indivíduos em busca de aconselhamento genético ou diagnóstico pré-natal.

No programa de residência médica em Genética da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) está incluído o atendimento de portadores de anomalias crânio-faciais no hospital da SOBRAPAR (Sociedade Brasileira de Pesquisa e Assistência para Reabilitação Crânio-Facial). Dentre esses pacientes, destacam-se, pela sua raridade e diversidade de manifestações clínicas, os portadores de fissuras faciais.

Nesse contexto, alguns casos clínicos despertaram o interesse da

autora, dentre os quais três serão descritos a seguir, a fim de ilustrar os diferentes graus de dificuldade diagnóstica em pacientes com MFN:

Caso 1 (Figura 1.a): Paciente do sexo feminino, 14 anos, portadora de deficiência mental leve, implantação baixa e em "V" dos cabelos na fronte, orelhas de implantação baixa e inclinadas, hipertelorismo ocular, epicanto, sobrancelha levemente arqueada, base nasal alargada, nariz bífido, filtro e freio lingual curtos, palato alto e micrognatia. Apresentava, ainda, estrabismo à avaliação oftalmológica, enquanto que a audiometria foi normal. O exame radiológico detectou crânio anterior bífido e a tomografia computadorizada revelou hiperostose de asa do esfenóide e seios etmoidais parcialmente obstruídos. Cariótipo 46, XX.

Caso 2 (Figura 1.b): 15 anos, sexo feminino, de inteligência limítrofe. Apresentava ampla encefalocele frontal, corrigida por volta de 10 meses de idade. Ao exame clínico, observou-se implantação em "V" dos cabelos na fronte, hipertelorismo ocular, fendas papebrais oblíquas para baixo, epicanto, base nasal alargada, palato alto e clinodactilia de 5º dedo das mãos. A avaliação oftalmológica mostrou coloboma de íris à esquerda e estrabismo; a audiometria evidenciou hipoacusia neurosensorial leve. Seu cariótipo foi normal (46,XX).

Caso 3 (Figura 1.c): sexo masculino, 11 anos, portador de deficiência mental grave. Ao exame clínico, detectou-se baixa estatura, braquicefalia, implantação em "V" dos cabelos na fronte, orelhas de implantação baixa e dismórficas, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais oblíquas para baixo, base nasal alargada, asas nasais sulcadas e narinas levemente separadas, fissura bilateral de lábio e de palato, já corrigidas. pescoço curto, peito escavado, excesso de pregas palmares e plantares. O exame radiológico da face mostrou hipoplasia de ossos maxilares e assimetria de arco mandibular

e a tomografia computadorizada de crânio revelou alargamento de cisterna de fossa posterior. À avaliação oftalmológica, observou-se nistagmo, catarata total bilateral, leucoma de córnea em eixo visual esquerdo e baixa acuidade visual. Cariótipo 46, XY.

Nenhum desses pacientes era filho de casal consanguíneo e não havia referência a intercorrências gestacionais ou casos semelhantes na família.

Enquanto que no caso 1 conclui-se com facilidade pelo diagnóstico de MFN, no caso 2 esse diagnóstico poderia ser feito baseado nos critérios propostos por SEDANO & GORLIN. (1988), mas não naqueles sugeridos por WILROY, JR. (1990). Além disso, a ausência de sulco nasal não permite classificá-lo dentre um dos tipos faciais descritos por SEDANO *et al.* (1970) (veja tópico 4.3). Finalmente, no caso 3 encontra-se um indivíduo portador de anomalias congênitas múltiplas, dentre as quais anomalias do processo frontonasal, cujo diagnóstico clínico precisa ser estabelecido.

As dúvidas surgidas na prática clínica com esses e outros casos estimularam a realização de um estudo mais aprofundado sobre a MFN.



Figura 1. Portadores de anomalias do processo frontonasal. a. - caso 1; b. - caso 2. (Fotografias obtidas dos arquivos da SOBRAPAR).



Fig. 1.c



Fig. 1.d

Figura 1 (continuação): 1.c e 1.d - caso 3

2. OBJETIVOS

Em vista da raridade da MFN, dos diferentes critérios diagnósticos, das múltiplas classificações e denominações existentes, bem como de sua associação com quadros sindrômicos, os objetivos da presente monografia são:

- rever seus aspectos patogenéticos;
- rever as classificações e denominações existentes;
- discorrer sobre suas características clínicas e aspectos hereditários;
- discutir o diagnóstico diferencial com quadros sindrômicos já definidos.

Para tanto, esta dissertação será iniciada com uma revisão acerca da embriologia da face, particularmente do processo frontonasal, e da classificação e etiologia das anomalias congênitas.

3. CONSIDERAÇÕES GERAIS

3.1. O DESENVOLVIMENTO DA FACE

A embriogênese humana ocorre no período compreendido entre a quarta e a oitava semanas de gestação, quando são formados os esboços de todas as estruturas principais.

O desenvolvimento da face ocorre nesse período (MOORE, 1990; LARSEN, 1993.), a partir de cinco estruturas que circundam a boca primitiva ou *estomódio*. No limite superior, encontra-se a *proeminência frontonasal*. Em posição lateral e caudal estão quatro derivados do 1º arco branquial, respectivamente, duas *proeminências maxilares* e duas *proeminências mandibulares* (Fig.2). Esses primórdios são individualizados, externamente, pela presença de sulcos, muito embora o mesênquima subjacente seja contínuo.

Denomina-se proeminência frontonasal o conjunto da *eminência frontal* e dos *placóides nasais* (Fig.2. B). A eminência frontal é o resultado da proliferação do mesênquima ventral ao encéfalo em desenvolvimento e dá origem à testa, dorso e ponta do nariz; os placóides nasais, por sua vez, são espessamentos ectodérmicos ovalados, que se desenvolvem de cada lado da porção inferior da eminência frontal ao final da quarta semana. O mesênquima marginal aos placóides prolifera e origina, bilateralmente, as *proeminências nasais mediais e laterais* (Fig. 2.D). Os placóides, no centro dessas elevações, passam a se denominar *fossetas nasais* (Fig. 2D) e, com o crescimento do embrião, migram em direção à porção média da face.

Os *arcos branquiais* (Fig.2. A1) são seis pares de estruturas formadas de mesênquima intra-embriônico rodeado de células da crista

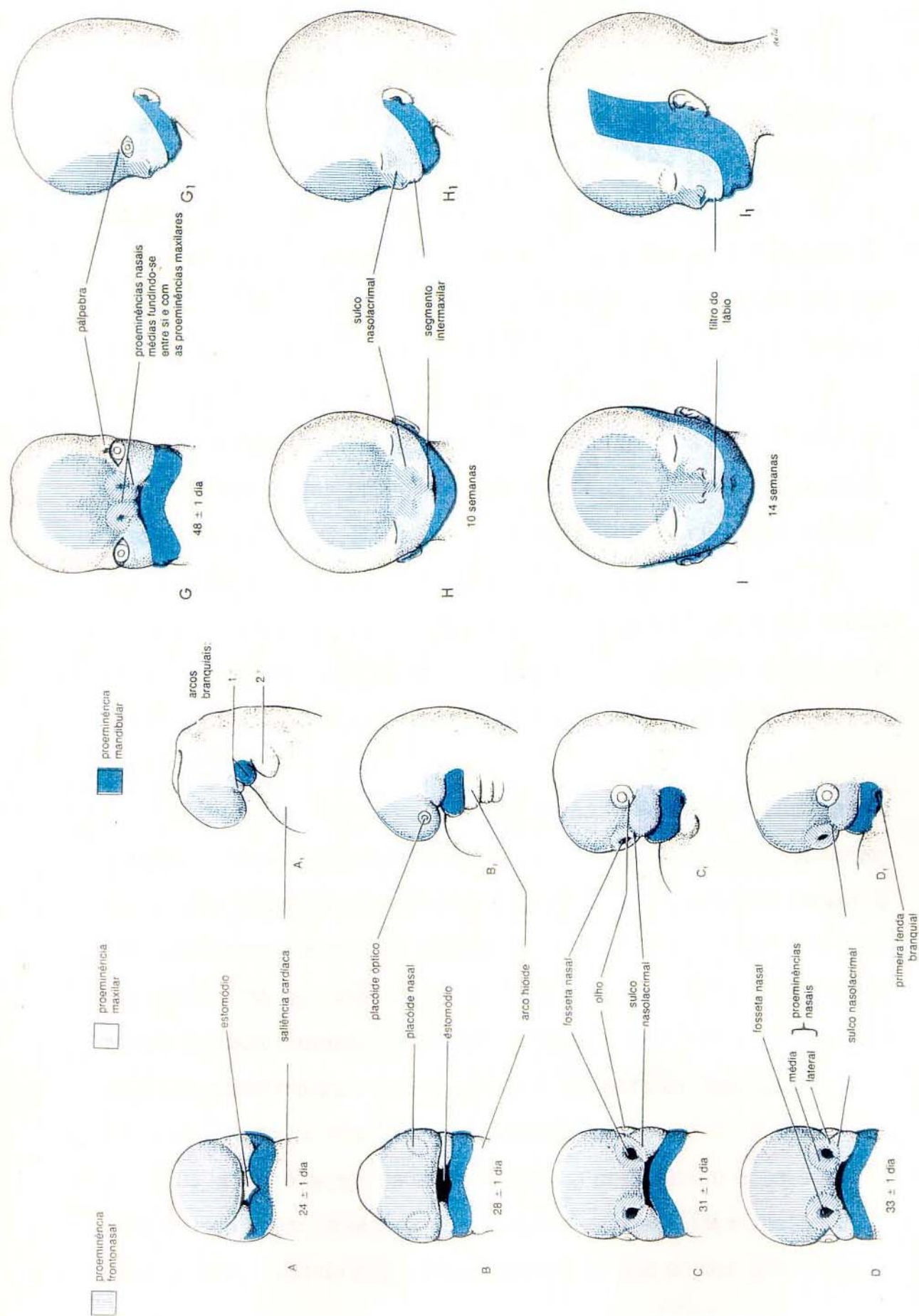


Figura 2. Representação esquemática do desenvolvimento embriológico da face (MOORE, 1990)

neural, cujo desenvolvimento inicia-se na quarta semana de gestação. Cada arco branquial contém uma artéria, uma trave cartilaginosa, um componente muscular e um nervo, e é revestido externamente por ectoderma e internamente por endoderma. O primeiro arco é frequentemente chamado de arco mandibular, e dele derivam as proeminências maxilares e mandibulares. Ainda na quarta semana, as proeminências mandibulares fundem-se formando a mandíbula, o lábio inferior, e a parte inferior da face (Fig. 2. G a I).

As proeminências nasais laterais dão origem às asas do nariz, e estão separadas das proeminências maxilares por um sulco, o *sulco nasolacrimal* (Fig. 2. C, D e H), de onde se originará o duto nasolacrimal, cuja extremidade superior se expande para formar o saco lacrimal.

A cápsula nasal é formada, na quinta semana, pelas proeminências nasais mediais somadas a células da crista neural, que se diferenciam em células de cartilagem. Essa estrutura dará origem ao septo nasal.

Durante a sexta e a sétima semanas, as proeminências nasais mediais fundem-se uma com a outra e com as proeminências maxilares, formando o *segmento intermaxilar* (Fig. 2. G e H). Dele têm origem o filtro nasolabial, a porção média do lábio superior com a porção correspondente da gengiva, e o *palato primário*. As proeminências nasais mediais formarão, também, o septo nasal cartilaginoso, e as proeminências maxilares darão origem às porções laterais do lábio superior, ao maxilar e ao *palato secundário*.

Os lábios e gengivas são formados a partir de um espessamento ectodérmico linear, a *lâmina lábiogengival*, que adentra o mesênquima subadjacente. Grande parte dela degenera, o que origina o *sulco labial*

entre os lábios e as gengivas, e seus resquícios correspondem aos freios labiais.

O mesênquima do primeiro arco branquial origina os músculos da mastigação; os demais músculos, que conferem a expressão facial, são derivados do segundo arco branquial.

O palato desenvolve-se a partir de duas estruturas primordiais, já citadas, o palato primário e o secundário. A palatogênese ocorre da quinta à décima segunda semanas de gestação, sendo crítico o período compreendido entre a sexta e nona semanas.

O surgimento do tecido ósseo membranoso no palato primário, oriundo do segmento intermaxilar, faz com que esse se torne a porção pré-maxilar da maxila, a qual irá alojar os dentes incisivos. O palato secundário é formado pela convergência de projeções mesenquimais horizontais das superfícies internas das proeminências maxilares, ditas *processos laterais do palato* que, inicialmente, se dirigem para baixo, de cada lado da língua. À medida em que o maxilar e a mandíbula se desenvolvem, esses processos laterais crescem em direção um ao outro e à linha média, fundindo-se entre si, com o palato primário e o septo nasal. Essa fusão inicia-se na nona e completa-se na décima segunda semana. Traves de ossificação se estendem a partir da maxila em direção aos processos laterais do palato, delimitando, assim, o palato duro. As porções posteriores desses processos não se ossificam; a sua fusão, bem como a extensão delas para trás do septo nasal, constituirão o palato mole e a úvula, ao final da vigésima semana.

As cavidades nasais se originam do aprofundamento, no sentido dorso-caudal, dos placóides nasais, posteriormente denominados sacos *nasais*. No início, os sacos nasais estão separados da cavidade oral

pela *membrana oronasal* que logo se rompe, permitindo a comunicação entre as duas cavidades; as regiões de continuidade são as *coanas primitivas*. Elevações na parede lateral de cada cavidade nasal formarão os cornetos superior, médio e inferior, e o epitélio ectodérmico do teto das cavidades nasais especializa-se em epitélio olfativo. Nesse, algumas células diferenciam-se em receptores olfativos (neurônios) e seus axônios crescem para dentro dos bulbos olfatórios do encéfalo.

Os seios paranasais formam-se tardiamente na vida fetal e desenvolvem-se após o nascimento. No recém-nascido observam-se os seios maxilares, que somente completarão seu desenvolvimento após a erupção de todos os dentes permanentes, e poucas células etmoidais. Essas, por volta de dois anos de idade, dividem-se em dois agrupamentos, o anterior, que originará o seios frontais, e o posterior, que adentra o osso esfenóide e do qual derivam os seios esfenóides.

A migração dos olhos para a parte central da face, assim como a proeminência da região frontal, são resultado do crescimento do encéfalo subjacente.

O mesênquima do primeiro e segundo arcos branquiais origina o mesoderma do pavilhão auricular, cujo desenvolvimento começa a partir de seis saliências ao redor da primeira fenda branquial. Inicialmente localizadas na parte cefálica da futura região do pescoço, as orelhas migram, à medida em que a mandíbula se desenvolve, até sua situação definitiva, na porção lateral da face, à altura da proeminência occipital e dos olhos. Desse modo, o arcabouço facial adquire sua conformação básica, a qual, contudo, modificar-se-á com o completo desenvolvimento do feto. O Quadro 1 mostra, esquematicamente, a origem embrionária das principais estruturas da face.

Quadro 1. Origem embrionária das principais estruturas da face, salientando as estruturas total ou parcialmente derivadas da proeminência frontonasal.

estrutura	origem embrionária		
	proemin. frontonasal	proemin. maxilares	proemin. mandibulares
testa	+		
nariz	+		
filtro naso-labial	+	+	
porção média do lábio superior	+	+	
palato primário	+	+	
palato secundário		+	
porções laterais do lábio superior		+	
maxila		+	
mandíbula			+
lábio inferior			+
parte inferior da face			+

Simultaneamente ao desenvolvimento da face, diversos outros órgãos estão sendo formados. O Quadro 2 relaciona os principais eventos que ocorrem entre a quarta e a oitava semanas de gestação.

Quadro 2. Eventos que ocorrem entre a quarta e oitava semanas do período embrionário.

SEMANAS DE GESTAÇÃO					
SISTEMA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÉTIMA	OITAVA
RESPIRATÓRIO	divertículo respiratório		primórdios do segmento bronco-pulmonar		
BRANQUIAL	1º e 2º arcos branquiais; 3º e 4º arcos faríngeos		saliências auriculares		pavilhão auricular completo
CIRCULATÓRIO	miocárdio, <i>septum primum</i> , septo muscular ventricular	válvula semi-lunar, vasos linfáticos e coronarianos; dutos endolinfáticos, válvulas átrio-ventriculares e cavidade pericárdica definitiva	completo o <i>septum intermedium</i> , forma-se sistema venoso sub-cardinal, fechamento do canal pericárdio-peritonal, fusão do <i>septo primum</i> com o <i>septum intermedium</i>	fechamento do canal pericárdio-peritonal; fusão do <i>septum primum</i> com o <i>septum intermedium</i>	veia cava superior definitiva e ramos maiores do arco aórtico
OCULAR	sulco óptico, vesícula óptica e placóide óptico	invaginação da vesícula óptica para o cálice óptico	pigmentos na retina	início das pálpebras	completam-se as pálpebras
GASTRO-INTESTINAL	placa hepática; ruptura da membrana buco-faríngea, formação do divertículo cístico, broto dorsal pancreático e baço	pequena e grande curvatura do estômago, alça intestinal primária	oclusão do lúmen do tubo gástrico		rotação primária da alça intestinal; recanalização do tubo gástrico

Quadro 2. (continuação)

SEMANAS DE GESTAÇÃO					
SISTEMA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÉTIMA	OITAVA
NERVOSO	fechamento do neuroporo caudal, formação dos núcleos motores dos nervos cranianos	nervos espinhais, vesícula secundária do cérebro, núcleos motores da coluna vertebral, gânglios sensoriais e para-simpáticos, conexão dos neurônios olfatórios com o telencéfalo	início do cerebelo	expansão do tálamo e do diencéfalo	
APENDICULAR	brotos dos membros superiores e, posteriormente, dos inferiores	placa das mãos	placa dos pés; raios dos dedos	raios de cotovelos e háluces	flexão dos ombros; mãos e pés aproximam-se da linha média
GÊNITO-URINÁRIO	septo uro-retal, brotos uretéricos	início do desenvolvimento dos metanefros	início dos cálices renais maiores; ascensão renal, estrias genitais	células de Sertoli, cálices renais menores, ruptura da membrana uro-genital	regressão dos dutos paramesonéfricos; formação dos dutos deferentes
ESQUELÉTICO	flexão da parte cranial do embrião			início da ossificação; alongamento e retificação do tronco	
TEGUMENTAR		melanócitos na epiderme; formação da lâmina dentária	mamilos e folículos pilosos		coroa dos dentes primitivos

Modificado de Larsen, 1993.

3.2. AS ANOMALIAS CONGÊNITAS

As anomalias congênitas significativas afetam cerca de 3 a 5% das crianças nascidas em todo o mundo, independentemente do local ou da época. Entende-se por significativos os defeitos que, se não corrigidos, irão interferir com a vida normal do indivíduo afetado (AASE, 1990). Existem diferentes mecanismos patogênicos e etiológicos relacionados às anomalias congênitas, que serão comentados a seguir.

3.2.1. Mecanismos Patogênicos

Existem quatro principais mecanismos que levam ao surgimento de anomalias congênitas, conceituados a seguir segundo as recomendações do Grupo Internacional de Trabalho (SPRANGER *et al.*, 1982): malformação, disrupção, deformação e displasia.

Malformação e disrupção (ou ruptura) são defeitos morfológicos de um órgão, parte dele ou região ampla do corpo. Como salienta OPITZ (1984), são anomalias da *organogênese* que se diferenciam pelo fato de, na malformação, o primórdio já estar predestinado a ser anormal desde a concepção (também chamada malformação primária), enquanto que na disrupção (malformação secundária) o desenvolvimento inicial, intrinsecamente normal, é perturbado por fatores extrínsecos para então tornar-se anormal.

Um terceiro mecanismo patogênico é a **deformação**, ou seja, anomalia produzida por forças mecânicas aberrantes que distorcem a configuração de estruturas corporais que são normais sob outros aspectos. As deformações ocorrem mais tardiamente na vida fetal ou no período pós-natal, e envolvem principalmente cartilagens, ossos e articulações. Uma vez removido o fator mecânico que originou a deformação (via de regra, com o nascimento da criança), esta tende a se corrigir espontaneamente ou com o auxílio de fisioterapia e/ou medidas ortopédicas.

As deformações podem decorrer de fatores maternos, como primigestação com pelve estreita, gemelaridade, oligoâmnio, anomalias uterinas como miomas e útero bicornio, ou mesmo malformações e disrupções pré-existentes que limitem os movimentos fetais.

Finalmente, são denominadas **displasias** as anomalias da *histogênese*, ou seja, da organização ou função celular de um tecido específico, resultando em alterações estruturais clinicamente aparentes. Estas ocorrem nos estágios tardios da morfogênese e se estendem pela vida fetal e pós-natal. Em contraste com os outros três mecanismos patogênicos descritos, que agem num intervalo distinto do desenvolvimento, a displasia pode continuar a produzir alterações dismórficas (deformações) ao longo da vida.

3.2.2. Classificação Clínica

De acordo com SPRANGER *et al.* (1982), as anomalias congênitas podem ocorrer em diferentes combinações, tais como: anomalias de campo de desenvolvimento (complexos), sequências, síndromes e associações.

O conceito de *campo de desenvolvimento* é essencial para a compreensão da morfogênese normal e de seus desvios. Segundo OPITZ (1982), ele pode ser definido como "uma parte do embrião no qual os eventos do processo de desenvolvimento de estruturas complexas próprias dessa parte são controlados e coordenados".

As primeiras quatro semanas de desenvolvimento embrionário correspondem à blastogênese, época na qual o embrião como um todo é considerado um *campo primário* de desenvolvimento. Seguem-se, na organogênese (entre a quinta e oitava semanas), *campos secundários*, sub-regiões específicas do embrião onde ocorrem processos que se caracterizam por serem ordenados no espaço, sincronizados no tempo e hierarquizados epimorficamente, ou seja, com progressão de um estágio menos complexo a outro, mais complexo e maduro.

Um campo de desenvolvimento pode, ainda, ser classificado em monotópico e politópico. Entende-se por *campo monotópico* aquele cujos componentes são contíguos do início ao fim da morfogênese, e por *campo politópico* aquele em que eles acabam por ficar distanciados, como o campo acro-renal, no qual, inicialmente, os brotos dos membros e o sistema renal estão muito próximos.

Um **defeito de campo de desenvolvimento** (ou **complexo**) implica na existência de um fator deletério que age em uma determinada região do embrião, resultando em anomalias de estruturas que se encontram em um mesmo local em um determinado estágio de desenvolvimento.

Muitos desses defeitos de campo parecem ocorrer devido a alterações vasculares. Agenesia ou hipoplasia de vasos sangüíneos e rotura vascular com hemorragia localizada resultam na formação anômala de estruturas servidas por esses vasos.

Entre as anomalias de campo de desenvolvimento estão a microssomia hemifacial (que pôde ser reproduzida em animais de laboratório por lesão da artéria estapédia), e a anomalia de Poland (hipoplasia ou agenesia do músculo peitoral e hipoplasia do membro superior homolateral com sindactilia, braquidactilia e/ou oligodactilia), a qual parece ser determinada por interrupção do fluxo da artéria subclávia.

A **seqüência** corresponde a um padrão de anomalias múltiplas derivadas de um defeito primário localizado, conhecido ou presumido, ou mesmo de um fator mecânico. As consequências estruturais ocorrem em cadeia, por interferência nos processos de desenvolvimento embriológicos ou fetais. Como exemplo, podemos citar a seqüência de Pierre-Robin (micrognatia $\Rightarrow$ glossoptose $\Rightarrow$ fissura palatina) e a seqüência de Potter (aplasia renal ou perda de líquido amniótico $\Rightarrow$ oligoâmnio $\Rightarrow$ deformidade de membros, *facies* de "Potter", hipoplasia pulmonar).

Entende-se por **síndrome** um padrão de anomalias múltiplas patogeneticamente relacionadas e que não representam, sabidamente, uma seqüência ou um defeito de campo. O termo "síndrome" tem recebido diversas interpretações, incluindo a de SPRANGER (1989) que o definiu como uma entidade de etiologia definida e patogênese desconhecida. Um

exemplo bastante ilustrativo é o da síndrome da trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down). Nesse caso, a deficiência mental, os sinais dismórficos e as malformações características estão claramente relacionados a um excesso de material cromossômico, porém a sua patogênese permanece obscura.

É importante salientar que existe, atualmente, um cuidado maior no emprego do termo "síndrome". Muitas entidades clínicas tradicionalmente rotuladas como tal não se encaixam propriamente nessa definição, mas, de todo modo, essas denominações já foram consagradas pelo uso.

Associação significa a ocorrência de anomalias múltiplas em frequência maior do que a esperada ao acaso, as quais não representam, reconhecidamente, defeito de campo politópico, seqüência ou síndrome. As associações são de etiologia desconhecida, não existem evidências de uma base genética, nem foram identificados agentes teratogênicos e o risco de recorrência, determinado empiricamente, é muito baixo. Como exemplo, poderemos citar a associação CHARGE (coloboma, cardiopatia, atresia de coana, retardamento mental, hipoplasia genital e anomalias auriculares).

AASE (1990) incluiu, ainda, nessa classificação, as anomalias congênitas mais comuns. São os chamados **defeitos isolados**, ou seja, alterações limitadas a um único órgão ou região do corpo. Esses representam cerca de 2/3 de todas as anomalias congênitas e podem ser exemplificados pelas fissuras de lábio e palato, pé torto, defeitos de fusão do tubo neural, estenose de piloro, luxação de quadril e cardiopatias.

3.2.3. Fatores Etiológicos

De uma maneira genérica, porém bastante eficiente na prática clínica, podemos classificar os fatores que determinam o surgimento de anomalias congênitas em ambientais e genéticos. Devemos ter em mente, porém, que a apresentação fenotípica de um indivíduo depende sempre da interação entre genótipo e meio ambiente, mesmo que o efeito de um deles seja preponderante.

A. Fatores Ambientais

Diversos fatores ambientais podem interferir no desenvolvimento intra-uterino, causando deformações e disrupções, sendo chamados *agentes teratogênicos*.

Um agente teratogênico é definido como aquele que, atuando no período de desenvolvimento embrionário ou fetal, leva a um dano morfológico e/ou funcional, de maneira permanente (SHEPARD, 1982). A especificidade do agente determina um padrão de anomalias congênitas características.

Diversos fatores podem interferir com a ação de um determinado agente teratogênico sendo os principais, o período de vulnerabilidade (em geral, no primeiro trimestre), a dosagem, e a predisposição individual, geneticamente determinada. Outros, ainda, podem ser citados, tais como a interação com fármacos, deficiência nutricional ou alteração metabólica materna.

A teratogenicidade de um dado agente é determinada com o preenchimento de dois critérios, sua presença durante o período crítico de

desenvolvimento e uma maior frequência de anomalias congênitas em animais de laboratório à ele submetidos que no grupo controle.

Em algumas situações, porém, os testes em animais não correspondem ao que ocorre em seres humanos. Nesses casos, a identificação de agentes teratogênicos depende de estudos epidemiológicos, com a monitorização de gestações, recém-nascidos e de crianças a eles expostos. Dentre os agentes teratogênicos já identificados na espécie humana estão as radiações ionizantes e a hipertermia (agentes físicos), um grande número de substâncias químicas (agentes químicos), vírus, bactérias e protozoários (agentes biológicos) e, ainda, fatores maternos, como o diabetes mellitus.

B. Fatores Genéticos

Os fatores genéticos determinantes de uma dada anomalia podem ser subdivididos em cromossômicos, monogênicos e multifatoriais (BEIGUELMAN, 1994; THOMPSON, McINNES & WILLARD, 1993)

a) Aberrações Cromossômicas

As aberrações cromossômicas são alterações do genoma humano caracterizadas por perda, excesso ou rearranjo do material genético, que podem ser visualizadas pela análise do cariótipo humano por meio da microscopia óptica (BEIGUELMAN, 1982). Elas podem ou não ser herdadas, e, quando levam a perda ou excesso de material cromossômico,

determinam o surgimento de sinais clínicos. São classificadas em dois grandes grupos, as *aberrações numéricas*, quando existe aumento ou diminuição do número cariotípico normal, e as *aberrações estruturais*, quando a estrutura cromossômica está alterada. Elas podem ser herdadas ou determinadas por um mecanismo *de novo*.

As aberrações numéricas mais comuns em recém-nascidos são as trissomias de cromossomos autossômicos (pares cromossômicos de 1 a 22), particularmente dos cromossomos 21, 18 e 13, as polissomias de cromossomos sexuais e a monossomia do cromossomo X (45,X).

Algumas aberrações estruturais, por não acarretarem perda ou excesso de material cromossômico, são denominadas equilibradas ou balanceadas. Entre elas, temos as inversões (resultantes de duas quebras em um cromossomo unifilamentoso durante a intérfase e a soldadura do segmento intercalar em posição invertida) e translocações equilibradas (troca de segmentos entre dois cromossomos após a ocorrência de quebras em cada um deles). Essas alterações não costumam acarretar efeito fenotípico, muito embora determinem um risco considerável de originarem gametas anormais, e, conseqüentemente, anomalias na prole. Existe, ainda, a possibilidade de que, durante o rearranjo, um gene tenha a sua estrutura alterada e, como conseqüência, a sua função modificada.

Entre as aberrações estruturais não equilibradas, temos a deficiência de segmentos cromossômicos intercalares, os cromossomos em anel (quebra nos dois braços de um cromossomo com perda dos segmentos distais e soldadura das extremidades proximais fraturadas), os isocromossomos (duplicação completa de um braço cromossômico e deficiência de outro), e as deficiências ou duplicações cromossômicas resultantes de translocações não equilibradas.

As aberrações que envolvem autossomos costumam manifestar-se por retardamento neuromotor, deficiência mental, baixa estatura e múltiplos distúrbios e malformações. Já aquelas que envolvem os cromossomos sexuais podem acarretar alta ou baixa estatura, raramente levam a retardamento neuromotor, podem ou não determinar retardamento mental (em geral, leve), e, com exceção da síndrome de Turner (monossomia do cromossomo X), não se apresentam com distúrbios e malformações significativos; por outro lado, comprometem frequentemente o sistema reprodutor.

b) Heredopatias

As anomalias congênitas podem ser determinadas por mutações em um ou mais genes. Na primeira situação são ditas *monogênicas* e, na segunda, *poligênicas*. Nessas últimas, os fatores genéticos somam-se aos ambientais, falando-se, assim, em *herança multifatorial*.

As heredopatias monogênicas podem ser classificadas em autossômicas (se gene situa-se em um cromossomo autossômico) ou herança ligada ao sexo (se o gene encontra-se no cromossomo X). Em ambas, o fenótipo determinado por esses genes pode ser dominante, quando o alelo mutante se expressa em heterozigose ou em homozigose (o que é pouco provável), ou recessivo, quando ele apenas se expressa em homozigose ou hemizigose (no caso de genes do cromossomo X em indivíduos 46,XY).

Assim, as anomalias de herança **autossômica dominante** são aquelas de transmissão vertical nas famílias (ou seja, os indivíduos anômalos são, quase sempre, filhos de pai ou mãe com a mesma

anomalia), afetam homens e mulheres na mesma proporção, e podem ser transmitidas de um pai a filhos de ambos os sexos. As anomalias com esse mecanismo de herança têm risco de recorrência de 50% na prole de um indivíduo afetado.

Diversas anomalias de herança autossômica dominante são de expressividade muito variável, podendo até mesmo não se expressar clinicamente (*penetrância incompleta*). Nos casos em que não se conhece o efeito primário do gene mutante e que não é possível detectá-lo por técnicas de biologia molecular, essa situação torna difícil o aconselhamento genético. Isso porque não há como distinguir entre o indivíduo anômalo surgido por mutação nova e aquele em que a mutação é herdada de um dos pais, aparentemente normal, ou, ainda, entre um indivíduo da irmandade não portador dessa mutação e o portador sem manifestações clínicas. Nesse caso, não há, também, como distinguir entre o risco de transmissão zero e o de 50%.

Uma anomalia congênita **autossômica recessiva** caracteriza-se por ocorrer na prole de indivíduos quase sempre normais e afetar os dois sexos na mesma proporção. Quanto mais raro for o gene que a determina na população, mais alta a proporção de casamentos consanguíneos entre os pais de indivíduos anômalos. O risco de recorrência da anomalia na irmandade de um indivíduo afetado é de 25%. Todos os filhos nascidos da união de dois indivíduos anômalos são igualmente anômalos, enquanto que da união de um indivíduo anômalo e um normal nascem, geralmente, filhos normais.

Anomalias de herança **dominante ligada ao sexo** distribuem-se nas famílias de modo que, de casamentos entre homens normais e mulheres afetadas nascem filhas e filhos afetados ou normais, na mesma proporção.

Por outro lado, homens afetados casados com mulheres normais geram todas as filhas anômalas e todos os filhos normais. Nesses casos, a prevalência de mulheres afetadas é duas vezes maior que a de homens.

Determinadas anomalias ocorrem predominantemente em homens, cujos genitores são quase sempre normais, e são transmitidas com salto de gerações. Essas anomalias, ditas de herança **recessiva ligada ao sexo**, têm risco de recorrência de 50% entre irmãos do sexo masculino de um indivíduo afetado. Os homens afetados não transmitem a anomalia a seus filhos e filhas, mas sim a seus netos, por meio de suas filhas. As mulheres heterozigotas são quase sempre normais, embora, em alguns casos, possam apresentar manifestações clínicas de graus variáveis.

Denominam-se **padrões não clássicos de herança monogênica** as situações nas quais um caráter monogênico não é transmitido de acordo com os modelos descritos acima. Sob esta denominação incluem-se, no momento, a herança mitocondrial, o mosaicismo, a impressão parental e a dissomia uniparental.

Diversas doenças neuromusculares têm mecanismo de transmissão conhecido como **herança mitocondrial**. Os óvulos são muito ricos em mitocôndrias (organelas citoplasmáticas que possuem seu próprio material genético), ao passo que os espermatozóides quase não as possuem. Juntamente com as mitocôndrias são transmitidas, pelo lado materno, informações genéticas extra-nucleares, as quais estão, também, sujeitas a sofrerem mutações que podem se manifestar clinicamente.

A presença, no mesmo indivíduo, de uma ou mais linhagens celulares geneticamente distintas, oriundas de um único zigoto, é conhecida como **mosaicismo**. Esse pode ser induzido por mutações gênicas ou cromossômicas, produzindo clones diferentes do original. Ele é dito

somático quando a mutação se limita às células somáticas e não pode, portanto, ser transmitida aos descendentes. Mutações novas que ocorrem em fases precoces da embriogênese podem levar a um desenvolvimento desigual do embrião. Como exemplo, podemos citar a Neurofibromatose Segmentar (manchas café-com-leite e neurofibromas em região localizada do corpo). O mosaicismo *germinativo* é aquele encontrado nas células germinativas de um indivíduo, podendo, portanto, haver transmissão do gene mutante à prole. Esse é o mecanismo que explica a recorrência de doenças dominantes na progênie de casais normais, como ocorre com frequência na Osteogênese Imperfeita (doença do colágeno, de apresentação clínica e genética heterogêneas, caracterizada principalmente por fraturas múltiplas).

A existência de diferentes expressões fenotípicas dependendo de qual genitor transmitiu a mutação gênica ou cromossômica caracterizam a **impressão parental**. O exemplo mais difundido é o da deficiência no cromossomo 15, na banda 15q11-13, causando a Síndrome de Prader-Willi (hipotonia no primeiro ano de vida, seguido de oligofrenia, baixa estatura, obesidade e hipogonadismo), quando o indivíduo apresenta o cromossomo herdado do pai, e a Síndrome de Angelman (oligofrenia, microcefalia, sinais dismórficos faciais, acessos de riso sem motivo, movimentos bruscos e atáxicos), quando o cromossomo 15 é transmitido pela mãe. Ainda não foi esclarecido se a área deficiente desse cromossomo é exatamente a mesma, mas estudos do DNA sugerem que essas duas síndromes têm, ao menos, um segmento cromossômico deficiente em comum.

Entende-se por **dissomia uniparental** a presença de dois cromossomos de um determinado par herdados de um único genitor. Caso

os dois cromossomos sejam idênticos, fala-se em *isodissomia*, caso contrário, em *heterodissomia*.

Um exemplo interessante é o encontrado na própria Síndrome de Prader-Willi, em casos nos quais não se observa a deficiência cromossômica. Acredita-se que um erro meiótico materno determine a formação de um óvulo com 2 cromossomos 15 (na meiose I, levando a heterodissomia, ou na meiose II ocasionando a isodissomia), e que este, ao se unir a um espermatozóide normal, formaria um embrião trissômico. A "correção" da trissomia para formação de um embrião cromossomicamente normal ocorreria pela perda do cromossomo 15 paterno. Dessa maneira, embora exista um par completo do cromossomo 15, faltaria a marca genômica ("imprinting") dada pelo pai, originando um indivíduo portador da mesma síndrome.

Finalmente, na **herança multifatorial** existe uma interação entre fatores genéticos (poligênicos) e ambientais, que desempenham papéis de importância similar na determinação da anomalia. É esse o mecanismo de herança de uma grande parcela dos defeitos isolados já citados anteriormente, como os defeitos de fusão do tubo neural e as fissuras lábio-palatinas.

Podemos definir a herança multifatorial a partir de algumas premissas. Inicialmente, as anomalias congênitas assim determinadas caracterizam-se por apresentar recorrência familiar, porém sem obedecer a nenhum modelo de transmissão distinto. A herdabilidade costuma ser superior a 50 ou 60%.

O risco de recorrência dessas anomalias entre parentes em primeiro grau de um caso índice corresponde à raiz quadrada da sua incidência na população e esse risco torna-se progressivamente mais baixo quanto mais distante for o parentesco com o indivíduo afetado. Por outro lado, cada novo

indivíduo afetado na família aumenta o risco de recorrência e esse torna-se também maior quanto mais grave for a anomalia em questão. No caso das fissuras lábio-palatinas, por exemplo, o espectro de gravidade clínica varia de uma fissura labial unilateral até fissura bilateral de lábio e de palato.

É comum que, em algumas entidades associadas a mecanismo de transmissão multifatorial, exista um desvio significativo da razão de sexo entre os afetados; nesses casos, quando o propósito é do sexo menos freqüentemente afetado, é maior o risco de recorrência familiar. Uma outra característica das anomalias de herança multifatorial é que essas incidem com maior freqüência na prole de casais consangüíneos, devido ao favorecimento da ocorrência de homozigose de genes com efeito recessivo, em um sistema poligênico.

4. A MALFORMAÇÃO FRONTAL NASAL

4.1. - PATOGÊNESE

Há mais de um século pesquisadores buscam uma explicação para o surgimento das fissuras faciais medianas. Foram elaboradas diversas teorias, algumas conflitantes, outras concordantes, e outras, ainda, totalmente diversas entre si.

Considerando a região central da face um local de união de extremidades livres dos vários processos faciais, DURSÝ (1869) e HIS (1892) propuseram, inicialmente, como etiologia das fendas faciais, uma falha na aproximação e fusão dos processos faciais.

POHLMAN (1910) e VEAU (1938) contestaram essa teoria, sugerindo uma outra explicação para formação das fendas faciais. De acordo com esses autores, após o contato entre o epitélio dos processos faciais, o mesênquima subjacente migraria entre as camadas epiteliais e formaria uma camada contínua ("teoria da migração e penetração do mesênquima"). Assim, caso não ocorresse penetração mesenquimatosa, haveria um "desabamento" ectodérmico, o qual seria responsável pela formação das fissuras faciais.

HOEPKE & MAURER (1939) consideraram a penetração do mesoderma como um modo de igualar os tecidos, e as fissuras faciais representariam uma falha na fusão desses tecidos. Sendo assim, a gravidade da falha e a extensão do mesoderma insuficiente determinariam os tipos e o grau de comprometimento dos portadores de fissuras faciais.

STARK (1954), em trabalho experimental, demonstrou que, de fato, as fissuras faciais em animais poderiam ser resultantes de alteração na migração do mesênquima.

A realização de trabalhos experimentais com o uso de drogas teratogênicas veio auxiliar os estudos sobre a patogenia da MFN. O primeiro

deles foi realizado por DEMYER (1965) em ratas prenhes, utilizando vincristina, um alcalóide que inibe a formação das fibras do fuso mitótico. Isso provocou, nos embriões, o surgimento de fissuras medianas de maxila e mandíbula, acompanhadas de hipertelorismo, associado ou não a fissura nasal mediana. O autor considerou, assim, que seria a interferência na aposição das estruturas da linha média a causadora de um afastamento das hemifaces.

GIROUD, MARTINET & DELUCHAT (1969), utilizando camundongos expostos a radiação e hipervitaminose A, no 9º e 10º dias embrionários, e embriões de ratos submetidos a carência de ácido pantotênico, também demonstraram o surgimento de fendas faciais medianas, de leves a complexas, com envolvimento ou não do sistema nervoso central. Esses autores sugeriram que as fissuras medianas faciais seriam decorrentes de falha de adesão dos processos nasais mediais e laterais com os processos maxilares superiores. A falta de migração do mesênquima, com hipoplasia ou ausência desses processos no plano sagital, dificultaria sua aproximação e tornaria o indivíduo afetado. Portanto, segundo esses autores, as duas teorias anteriores seriam, na verdade, complementares. Haveria tanto uma falha na penetração do mesênquima quanto uma falta de aposição dos processos faciais.

TASSINARI & LONG (1982), em experimentos com hamsters expostos a cádmio no 8º dia de gestação, observaram fissuras faciais associadas ou não a outras alterações, tais como anoftalmia, microftalmia e encefalocele. O exame histológico realizado posteriormente nos embriões revelou uma diminuição do mesênquima do processo frontonasal.

Esses resultados foram posteriormente confirmados por outros autores. BURK & SADLER (1983) utilizaram diazo-oxo-norleucina, um

antagonista da glutamina, no 11º dia de gestação de ratas. O uso dessa substância determinou morte celular, redução na quantidade de células mesenquimais (principalmente na linha média) e interferência no crescimento normal da face, resultando em falência na formação do processo nasal medial.

Ao verificar a teratogenicidade da isotretinoína (cis-ácido retinóico), em células cultivadas de embriões de rato, GOULDING & PRATT (1986) observaram, por sua vez, uma inibição da proliferação das células de mesênquima frontonasal, o que foi explicado com sendo decorrente de uma inibição da migração das células da crista neural.

Ao administrar uma única dose de metotrexato (inibidor da síntese de ácido fólico) a camundongos com 9 dias de gestação, DARAB *et al.* (1987) observaram a presença de vasos sangüíneos dilatados e congestionados na proeminência frontonasal, a qual era, na maioria das vezes, anômala. Verificando que os derivados dos arcos branquiais não foram afetados, e não apresentavam alterações vasculares, os autores concluíram que, nesse período de gestação, existe uma susceptibilidade específica desse processo facial ao teratógeno. Essa estaria relacionada a alterações da vascularização local, e não das células da crista neural. Sugeriram, ainda, a possibilidade de que o desequilíbrio do fluxo sangüíneo nessa região poderia ter um efeito prejudicial sobre a síntese de DNA, determinando, assim, a deficiência mesenquimária.

A observação de pacientes afetados por anomalias de desenvolvimento do processo frontonasal também foi útil para o entendimento de sua patogênese. Ao estudar 12 casos de MFN por meio de dados de anamnese e de exame físico, FRANCESCONI & FORTUNATO (1969) sugeriram que uma deficiência vascular no período da organogênese

acarretaria hipóxia, temporária ou não, levando ao acúmulo de metabólitos tóxicos alterando, assim, o desenvolvimento embrionário.

Um trabalho bastante esclarecedor, e que tem dirigido até agora os interessados por essa anomalia de desenvolvimento, foi realizado por SEDANO *et al.* (1970), ao examinarem embriões humanos com idade de 22 dias. Esses autores atribuíram o aparecimento da MFN a uma falha no desenvolvimento da cápsula nasal. Isso ocorrendo, haveria uma herniação anterior da vesícula cerebral primitiva, que passaria a ocupar esse espaço, detendo a aproximação dos olhos e narinas. Essas estruturas tenderiam a se manter lateralizadas, podendo ou não haver crânio anterior bífido associado. Dessa maneira, independentemente do mecanismo causador, a interrupção morfocinética em diferentes estágios da embriogênese acarretaria a variabilidade clínica observada. A presença de uma encefalocele etmoidal traria conseqüências semelhantes (SEDANO & GORLIN, 1988; GRUBBEN *et al.* , 1990).

COHEN JR. *et al.* (1971) referem que existe, na literatura pertinente, a sugestão de que anomalias do processo frontonasal seriam decorrentes de uma gemelaridade incompleta. Esses tipo de gemelaridade seria resultante de uma duplicação anterior da notocorda, sendo a duplicação hipofisária sua forma mais leve. Esses autores acreditam, porém, que não há quaisquer evidências que comprovem essa teoria.

O exame de um paciente apresentando um rudimento ocular em região parietal esquerda e ausência de cabelos ao redor levou SMITH & COHEN, JR (1973) a sugerirem uma explicação para o surgimento da implantação em "V" dos cabelos na fronte, encontrado na MFN. Esses autores propuseram que o crescimento periocular de cabelos ocorreria em estágios precoces da embriogênese; a partir da formação de pálpebras e

cílios, haveria uma supressão do desenvolvimento de cabelos ao redor. Em virtude da presença do hipertelorismo, esses dois campos suprimidos acabariam por se fundir numa parte inferior da testa, formando, assim, o "V" frontal. MOORE, DAVID & COOTER (1989), contudo, argumentam que esse tipo de prolongamento da linha de cabelos está também presente em indivíduos com órbita e olhos normalmente posicionados, o que falaria contra essa hipótese.

YOKOTA *et al.* (1986) mencionam duas teorias que poderiam explicar a presença da MFN e outros sinais associados, incluindo a encefalocele etmoidal. A primeira seria a teoria da não separação (GEOFFROY-SAINT HILAIRE, 1827), na qual é considerado que exista uma falha de fechamento do neuroporo anterior, fazendo com que a ectoderme do futuro estómodio interfira na perfeita formação da parte média da face. Já a segunda explicação seria a persistência do canal craniofaringeano após a sexta semana de gestação modificando o desenvolvimento da linha média facial.

AASE (1990) comenta que uma *hiperplasia* do tecido mesenquimário ou um *aumento* da migração das células da crista neural para a proeminência frontonasal poderiam interferir no formato definitivo do nariz e levar a MFN.

De todo o exposto, pode-se observar que, apesar do interesse despertado por essa anomalia, ainda não há uma explicação definitiva sobre a sua patogenia.

4.2. DENOMINAÇÕES

As anomalias de linha média da face foram caracterizadas inicialmente no século XIX, em relatos de HOPPE (1859), LIEBRECHT (1876), KREDEL (1898) e LEHEMANN-NITSCHKE (1901).

A primeira grande revisão sobre o assunto foi realizada em 1967 por DEMYER, a partir dos dados clínicos de trinta e três pacientes, sendo oito casos observados diretamente pelo autor e vinte e cinco encontrados na literatura médica. Esse autor observou que o hipertelorismo associava-se, em diferentes combinações, a implantação em "V" dos cabelos na fronte, crânio bífido oculto, telecanto primário, fissura nasal mediana, fissura mediana de lábio superior, de pré-maxila e palato. Nesse texto clássico, foi sugerida a denominação de **Síndrome da Fenda Facial Mediana**.

Nessa ocasião, DEMYER já verificou a existência de heterogeneidade clínica significativa entre os pacientes portadores de ao menos dois dos sinais acima descritos. Descreveu, ainda, outros sinais clínicos que poderiam estar presentes nessa "síndrome", tais como baixa estatura, agenesia de corpo caloso, lipoma na região frontal da face, meningocele, criptorquidia, prega palmar única, clinodactilia, duplicação parcial de polegar e pseudo-cisto pancreático. Nessa casuística, 8% dos indivíduos apresentavam retardamento mental, 12% possuíam inteligência limítrofe ou deficiência mental leve e os 80% restantes eram intelectualmente normais.

Em 1968, ROSASCO & MASA descreveram dois indivíduos que apresentavam hipertelorismo ocular, chanfradura nasal assimétrica, anomalias de cartilagem nasal e dos ossos faciais ipsilaterais, defeito ósseo frontal e fontanela anterior heterotópica. Propuseram, nessa ocasião, a denominação de **Síndrome Frontonasal**. FRANCESCONI & FORTUNATO

(1969) descreveram doze outros casos e discutiram as possíveis etiologias para essa anomalia, a qual consideraram como uma disrafia mediana da face.

SEDANO *et al.* (1970) realizaram uma revisão de literatura acerca de pacientes com anomalias envolvendo o processo frontonasal, totalizando setenta casos. Consideraram que essa anomalia tinha como origem um desenvolvimento anormal do tecido do processo frontonasal, o que seria causado por fatores interferentes na embriologia normal da face. Esses autores sugeriram a denominação **Displasia Frontonasal**, e concluíram que os sinais clínicos estavam confinados à face; o achado esporádico de diferentes anomalias associadas seria casual. Uma nova classificação facial foi proposta (veja tópico 4.3), baseada na embriologia facial.

Um artigo interessante levou ao início de uma nova interpretação da "displasia" frontonasal. O relato de BAKKEN & AABYHOLM (1976) acerca de um indivíduo portador de "displasia" frontonasal com anomalia de cartilagem nasal, e de sua família, onde existiam indivíduos afetados por fissura de lábio, de palato, anomalias dentárias e extrofia vesical, possibilitou a discussão sobre uma etiopatogenia comum a essa entidade e outras anomalias congênitas.

TORIELLO *et al.* (1986) propuseram, pela primeira vez, que a "displasia" frontonasal ou, como esses autores a denominaram, **Seqüência Malformativa Frontonasal**, fosse decorrente de um defeito de campo de desenvolvimento. Estes autores descreveram um paciente que apresentava "displasia" frontonasal, anomalias cerebrais (incluindo anomalia de Dandy-Walker que, de acordo com esses autores, faria parte de um outro campo de desenvolvimento), membros curtos com tronco relativamente longo, criptorquidia e polidactilia de mãos e pés.

SEDANO & GORLIN (1988), ao revisar, sob a perspectiva de um defeito de campo de desenvolvimento, diversos relatos encontrados na literatura de pacientes com comprometimento do processo frontonasal, incluindo casos isolados e familiares, concordaram com os argumentos de TORIELLO *et al.* (1986). Segundo eles, são indicativos de que a MFN seja, de fato, um defeito de campo de desenvolvimento, o fato de ser essa uma malformação primária de etiologia inespecífica e provavelmente heterogênea, ser ainda uma anomalia que afeta a linha média e determina um desenvolvimento incompleto, ter baixo risco de recorrência, ser encontrada como parte de uma síndrome ou associação, ou, ainda, também ocorrer como anomalia isolada. Propuseram, nesse trabalho, a denominação de **Malformação Frontonasal**.

Vale a pena comentar, ainda, que GOLLOP *et al.* (1981), ao descreverem uma nova entidade da qual fazia parte o comprometimento do processo frontonasal (veja adiante), considerou-a como uma **disostose** (possivelmente por se tratar de uma "displasia" localizada). Essa denominação tem sido utilizada por alguns autores, como RICHIERI-COSTA *et al.* (1985) e GUION-DE-ALMEIDA (1991).

4.3. CLASSIFICAÇÃO

As anomalias crânio-faciais são, de um modo geral, relativamente raras. Dentre elas, as fissuras crânio-faciais apresentam um amplo espectro de variabilidade clínica. Assim, uma classificação abrangente e comum às diversas especialidades que atuam com esses pacientes ainda não pôde ser definida.

DEMYER (1967) propôs uma classificação para a MFN, com base em dados clínicos e radiográficos obtidos de 33 casos, 8 pessoais e 25 da literatura. Nesses indivíduos foram identificados, além do hipertelorismo ocular, dois ou mais dos seguintes sinais clínicos: implantação baixa e em "V" dos cabelos na fronte, crânio bífido oculto, telecanto primário, fissura nasal mediana, fissura da lábio superior até a maxila, e fissura mediana de palato. Esses achados permitiram que o autor agrupasse os pacientes em quatro grandes tipos faciais:

Face I: Os pacientes apresentavam todos os sinais acima citados, subdivididos em:

I A - Grande separação entre as hemifaces.

I B - Menor distância entre as hemifaces.

Face II - Pacientes portadores de hipertelorismo ocular, crânio bífido oculto, fissura nasal mediana. Três subgrupos foram assim delineados:

II A - nariz completamente bífido.

II B - fenda nasal dividindo incompletamente o septo nasal.

II C- discreto hipertelorismo, crânio bífido anterior revelado por depressão em ferradura na fronte com mechas de cabelo em sua extensão, ponta nasal pequena, chanfradura uni/bilateral da (s) asa(s) nasal (is).

Face III: hipertelorismo, fissuras labial e nasal medianas, envolvendo ou não a pré-maxila. O palato pode ou não estar fendido.

Face IV: leve hipertelorismo e fissura nasal mediana.

SEDANO *et al.* (1970), após revisão dos casos da literatura e análise histológica de embriões humanos, sugeriram como mecanismo patogenético uma falha no desenvolvimento da cápsula nasal cartilaginosa. Uma classificação foi então proposta, levando ainda em conta que, de acordo com os estudos embriológicos realizados, a fissura lateral das asas nasais, encontrada em alguns desses indivíduos, decorreria da falta de fusão entre as proeminências nasais mediais e laterais. Na classificação proposta por estes autores, o crânio bífido poderia ou não estar presente em qualquer um dos quatro tipos faciais descritos (Quadro 3 e Fig.3).

O Quadro 4 mostra, comparativamente, as duas classificações.

Uma classificação para as fissuras crânio-faciais e látero-faciais foi proposta por TESSIER (1976), baseado em sua experiência clínica, radiológica e/ou cirúrgica com 336 pacientes. Esse autor utilizou a órbita como estrutura de referência, definindo quinze localizações para as fendas faciais, as quais estariam situadas em eixos definidos, segundo sua relação com a linha média sagital. Trata-se de uma classificação anatômica e descritiva, considerando o arcabouço ósseo e as partes moles faciais, independentemente dos mecanismos patogenéticos.

Quadro 3. Classificação da Malformação Frontonasal de acordo com Sedano *et al.*, 1970.

FACE	A	B	C	D
hipertelorismo ocular	+	+	+	+
base nasal alargada	+	+	+	+
sulco nasal mediano com ausência da ponta nasal	+			
sulco nasal mediano profundo ou fissura nasal verdadeira		+		+
fissura labial superior		+/-		+/-
fissura de palato		+/-		+/-
fissura uni/ bilateral da asa nasal			+	+
crânio bífido anteriormente	+/-	+/-	+/-	+/-



Face A



Face B



Face C



Face D

Figura 3. Malformação Frontonasal: representação esquemática dos tipos faciais (Sedano *et al.*, 1970).

Quadro 4. Correspondência entre duas classificações existentes para a malformação frontonasal. (SEDANO *et al.*, 1970).

DeMyer (1967) Face	Sedano <i>et al.</i> (1970) Face
I A	B
I B	D
I A	D*
II B	B
II C	C
III	B*
IV	A

* "provavelmente", de acordo com os autores.

TESSIER (1976) considerou as fissuras que envolvem o lábio, região geniana e pálpebra inferior como eminentemente faciais, e numerou-as de zero a sete, partindo da linha média sagital até a região do pavilhão auricular. As que envolvem a pálpebra superior e a fronte foram denominadas cranianas, sendo numeradas de oito a quatorze, partindo do pavilhão auricular até a linha média (Fig. 4). Essa classificação facilita a caracterização das anomalias encontradas e permite que se utilize uma linguagem comum.

Em vista das diversas formas clínicas com as quais a MFN pode se apresentar, de acordo com essa classificação ela poderia ser enquadrada em diferentes tipos de fissuras, como a 0-14 e 2-12, que corresponderiam, respectivamente, às faces A e C da classificação de SEDANO *et al.*, (1970).

A classificação de TESSIER foi complementada por meio de um estudo realizado por DAVID *et al.* (1989), utilizando imagens fotográficas e radiológicas de pacientes portadores de fendas faciais, trabalhadas em terceira dimensão com auxílio de um programa de computador. Desse modo, os diferentes tipos de fissuras descritas por TESSIER tiveram uma descrição mais detalhada, possibilitando uma melhor avaliação e programação terapêutica de cada caso.

Correlacionando aspectos embriológicos, clínicos e patogênicos, VAN DER MEULEN *et al.* (1982) propuseram, ainda, uma classificação morfogenética das fissuras crânio-faciais. Esses autores consideraram que a configuração final do arcabouço ósseo facial seria determinado pelo crescimento ou falta de crescimento de diferentes áreas cerebrais, oculares, nasais, e de centros de ossificação. Consideraram ainda que, no caso das malformações crânio-faciais, o termo displasia seria o mais adequado e

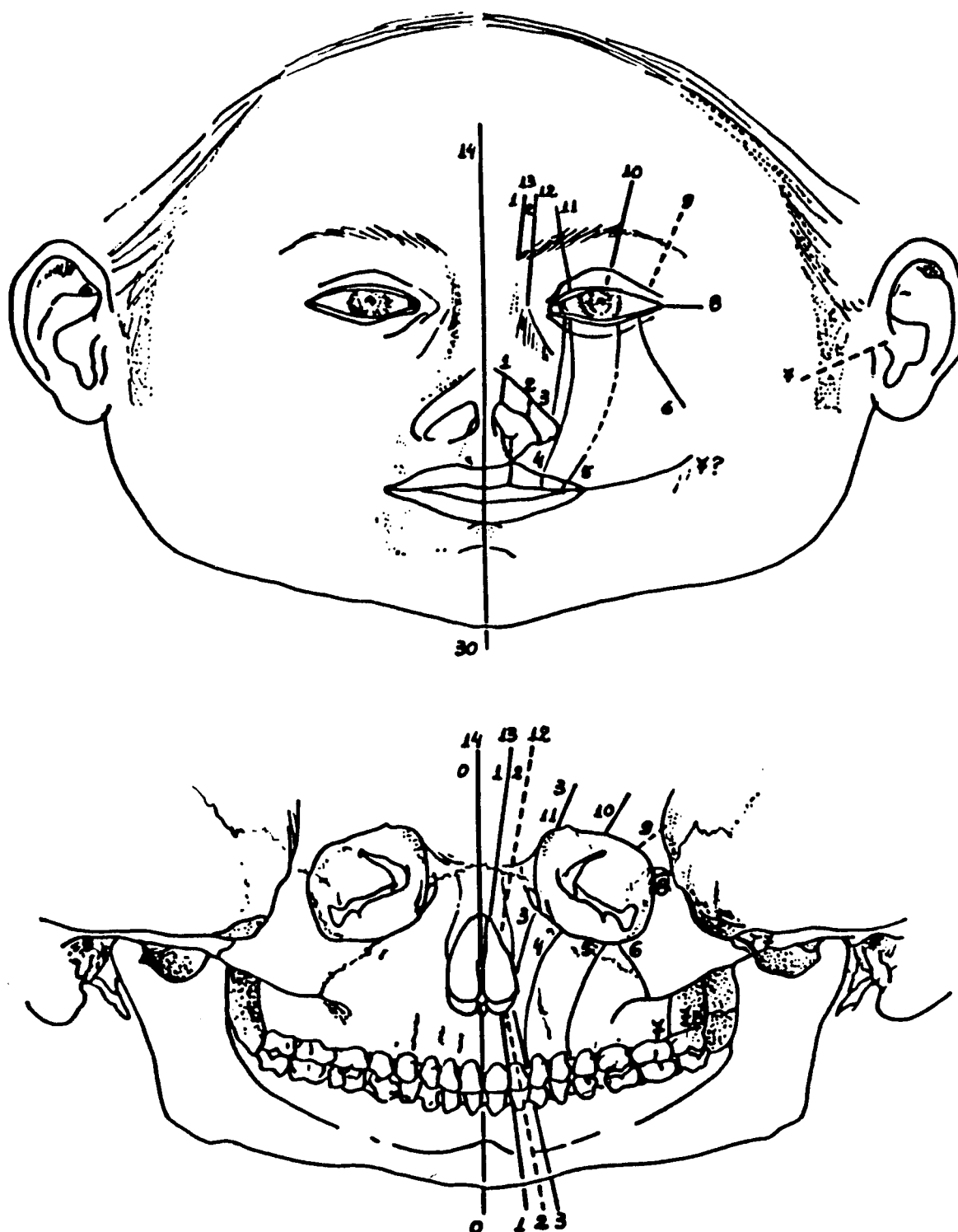


Figura 4. Classificação de Tessier - definição dos eixos (extraído de Tessier, 1976)

abrangente. Essas displasias deveriam ser denominadas segundo a área ou áreas dos ossos ou processos faciais envolvidos, e uma especial atenção deveria ser dada à existência, ou não, de envolvimento cerebral e/ou ocular como indicador da gravidade da malformação.

Assim, existiriam dois grandes grupos a serem diferenciados, aquele em que coexistem anomalias cerebrais (*displasias crânio-faciais cerebrais*), que ocorreriam em períodos muito precoces da embriogênese, e aquele sem comprometimento cerebral (*displasias crânio-faciais*), que ocorreriam, em períodos mais tardios. O primeiro grupo seria, ainda, subdividido em *displasias oftálmicas* (associadas a malformações oculares) e *interoftálmicas*.

Nos casos sem comprometimento cerebral, a gravidade da malformação dependeria, ainda de acordo com VAN DER MEULEN *et al.* (1983), da presença de *disostose* ou *sinostose*. As anomalias que cursam com disostose poderiam ser subdivididas entre as causadas por *defeitos de transformação*, ocorridos antes ou durante a fusão dos processos faciais, produzidos por displasias focais dos centros de crescimento e/ou falta de degeneração celular nas regiões de contato entre os processos faciais, e as que são determinadas por *defeitos de diferenciação*, que ocorreriam por defeitos de crescimento de centros ósseos e cartilaginosos, após a fusão dos processos faciais. Já as anomalias com sinostose seriam determinadas sempre por defeitos de diferenciação.

Assim, VAN DER MEULEN *et al.* (1983), consideraram que a MFN poderia ser classificada como uma disostose por defeitos de transformação, em que os mais prováveis centros de ossificação com crescimento anormal seriam o naso-maxilar, o nasal, o internasal, o frontonasal, o interfrontal, o frontal, o fronto-esfenoidal e o zigo-frontal, visto que todos esses poderiam

estar envolvidos na determinação do hipertelorismo. Contudo, considerando que existem várias descrições de anomalias de sistema nervoso central em portadores da MFN (veja tópico 4.6), poderíamos também, considerá-la uma "displasia crânio-facial cerebral". De todo modo, esse tipo de classificação da MFN, dentre as anomalias crânio-faciais, parece de pouca utilidade na prática diária. Além disso, não seria adequado o uso do termo "displasia" para definir uma anomalia localizada, de acordo com os conceitos expostos anteriormente.

A classificação dos tipos faciais sugerida por DEMYER (1967) não tem sido rotineiramente aplicada, assim como a classificação morfogenética sugerida por VAN DER MEULEN *et al.* (1983).

Já aquela sugerida por TESSIER (1976) tem sido de grande utilidade na prática cirúrgica, por sua abrangência e pela oportunidade de fácil comunicação entre os profissionais da área, enquanto a classificação clínica apresentada por SEDANO *et al.* (1970), específica para a MFN, vem sendo utilizada por geneticistas e cirurgiões.

Todas essas classificações, porém, podem ser consideradas imperfeitas, em vista da inexistência de uniformidade nas denominações e conceitos utilizados, e pelo fato de que os processos patogênicos das fissuras faciais permanecem, ainda, obscuros.

4.4. HEREDITARIEDADE

Frente a uma determinada anomalia congênita que se acredita ser de origem endógena, alguns indícios podem sugerir o envolvimento de fatores hereditários, tais como a agregação familiar, a variabilidade racial da incidência e da prevalência dessa anomalia, o estudo de pares de gêmeos, ou, ainda, o acometimento preferencial de um dos sexos.

Os portadores de MFN são atendidos por diversos tipos de especialistas. Em vista da raridade dessa anomalia e das particularidades detectadas nos diferentes casos, é comum que esses profissionais procurem relatá-los na literatura médica. Essas descrições clínicas, por vezes, enfocam aspectos específicos da área de atuação de cada especialidade. Assim, o estudo de seus aspectos hereditários encontra como obstáculo as diferentes terminologias, classificações e ênfases nos aspectos familiares encontrados nestes relatos.

De todo modo, sabe-se que entre os portadores de MFN não há desvio significativo da razão de sexo (DEMYER, 1967) e que a maior parte dos casos é esporádica. Dada a sua raridade, não há como verificar se existe ou não variabilidade racial na sua incidência ou prevalência.

Com relação à gemelaridade, WEBSTER & DEMING (1950) relataram gêmeos não idênticos e de sexos diferentes, um dos quais apresentava MFN enquanto o outro era normal; discordância entre gêmeos dizigóticos também foi descrita por SAUVEGRAIN & NAHUM (1962). DEMYER (1967) encontrou, na sua casuística, um par de gêmeos monozigóticos e dois de gêmeos dizigóticos, sendo que nos três casos havia discordância quanto à presença da MFN. NAIDICH *et al.* (1988) descreveram dois pares de gêmeos, um monozigótico e outro dizigótico,

ambos discordantes. Há, ainda, referência a gêmeas monozigóticas (estudadas por meio de polimorfismos de DNA) concordantes quanto à manifestação da MFN (AGUIAR & PENA, 1994). Infelizmente, o fato desses pares de gêmeos serem provenientes de diferentes populações em diferentes épocas impede que esses dados sejam utilizados para cálculo da herdabilidade da MFN.

Em praticamente todos os casos em que foi realizado o estudo citogenético de portadores de MFN, não foram detectadas aberrações cromossômicas (DEMYER, 1967; SEDANO *et al.*, 1970; EDWARDS, ASKEW & WEISSKOPF, 1971; FRANÇOIS *et al.*, 1973; WARKANY, BOFINGER & BENTON, 1973; BAKKEN & AABYHOLM, 1976; KINSEY & STREETEN, 1977; GOUMY, DALENS & MALPUECH, 1978; ROUBICECK, SPRENGER & WENDE, 1981; GOLLOP *et al.*, 1981; FRAGOSO *et al.*, 1982; CASTILLO *et al.*, 1983; FONTAINE *et al.* 1983; RICHIERI-COSTA *et al.*, 1985; HENNEKAN *et al.*, 1986; BÖMELBURG, LENZ & EUSTERBROCK, 1987; TEMPLE *et al.*, 1990). Uma única exceção é a de um dos paciente descrito por CHEN (1994), portador de malformações múltiplas (citado no tópico 4.5.1).

Isso causa estranheza, considerando-se que o fechamento da linha média deve estar prejudicado na maior parte das aberrações cromossômicas (OPITZ, 1982), e que tudo indica que a MFN seja uma anomalia desse campo de desenvolvimento. É possível que isso se deva ao fato de que as aberrações cromossômicas que interfiram com a linha média sejam precocemente letais (GUION-DE-ALMEIDA, 1990). Uma outra possibilidade é que a MFN não venha sendo descrita em portadores de aberrações cromossômicas pela dificuldade em enquadrar os sinais clínicos apresentados por esses indivíduos nos critérios diagnósticos até hoje

existentes. É possível, porém, que o advento da citogenética molecular venha a detectar outras aberrações cromossômicas não visíveis ao microscópio óptico.

Na revisão da literatura médica realizada por SEDANO *et al.* (1970), esses autores consideraram que a MFN seria causada por fatores que interfeririam na embriologia normal da face, sem haver, contudo, uma base genética.

Já COHEN, JR. *et al.* (1971) mencionaram ter recebido comunicações pessoais de casos familiares de MFN, cuja distribuição seria sugestiva de transmissão autossômica dominante. Os casos isolados seriam explicados por mutação nova ou fenocópia.

WARKANY *et al.* (1973) descreveram duas meio-irmãs pelo lado materno portadoras dessa anomalia; uma delas apresentava polidactilia pré-axial nos pés. Esses autores discutiram sobre as dificuldades de se realizar o aconselhamento genético para essa família e as possíveis origens para explicar essa situação, tais como a de que a mãe fosse portadora de uma heredopatia dominante com expressividade variável, de uma translocação equilibrada não detectada no cariótipo, ou, ainda, de um mosaicismismo gonadal; sugeriram, também, a influência de fatores ambientais.

O padrão de transmissão autossômico recessivo (catalogado por McKusick (1992) na obra Mendelian Inheritance in Man - MIM - sob o número 20300) foi sugerido por FOX, GOLDEN & EDGERTON (1976) ao descreverem duas irmãs portadoras de fissura de asa nasal e telecanto; não havia, porém, descrição de hipertelorismo ocular e base nasal alargada, o que não caracteriza esses casos como MFN.

Em 1980, MORENO FUENMAYOR descreveu uma família com alto grau de consangüinidade onde se observou três indivíduos com MFN típica.

Estudando quatro gerações dessa família, verificou-se que a mãe de um dos afetados era portadora de hipertelorismo ocular e alargamento da base nasal, quinze outros familiares apresentavam hipertelorismo ocular, e dois, nariz bífido. De acordo com esse autor, os dados sugeririam que, nessa família, o distúrbio na embriogênese estivesse na dependência de um gene principal, modificando-se na presença de outros produtos gênicos. Assim, o mecanismo de transmissão poligênico foi proposto, sem que fosse descartada, porém, a hipótese de herança monogênica dominante com expressividade variável.

Na investigação clínica realizada por REICH *et al.* (1981), foram analisados quarenta e sete pacientes com essa anomalia e cinquenta e três de seus parentes em primeiro grau. Os aspectos avaliados foram a história familiar, gestacional e médica de cada indivíduo, a idade dos pais, a frequência de gêmeos, sexo, raça, e a presença ou não de anomalias extra-cranianas. Esses autores concluíram que a patogênese da MFN deveria ser heterogênea e que existiria uma contribuição significativa de fatores hereditários, sem que fosse definido algum mecanismo de herança. Esses dados, entretanto, foram publicados como breve notificação, não sendo detalhados posteriormente.

GOLLOP (1981), revendo seis genealogias descritas na literatura (BOO-CHAI, 1965; FRANCESCONI & FORTUNATO, 1969; FOX *et al.*, 1978; COHEN, 1979, MORENO FUENMAYOR, 1980) considerou que a MFN fosse herdada de maneira autossômica dominante com expressividade variável. Partindo disso, ROGATKO;PEREIRA;FROTA-PESSOA (1986) aplicaram o método de BAYES (1992) para a determinação da penetrância do gene, que seria, segundo eles, de 0.670 com intervalo de credibilidade de 0.95 (0.457 a 0.851).

SEDANO & GORLIN (1988) chamaram a atenção para diversos casos que haviam sido relatados como MFN e que, de acordo com suas observações, não poderiam ter sido caracterizados como tal.

Como exemplo, as irmãs descritas por FOX *et al.* (1976), seriam portadoras de uma outra entidade clínica ainda a ser caracterizada, o mesmo valendo para dois irmãos incluídos na casuística de FRANCESCONI & FORTUNATO (1969). A família descrita por MORENO FUENMAYOR (1980), ainda de acordo com SEDANO & GORLIN (1988), não teria sido suficientemente documentada para que pudesse ser considerada como prova da existência de casos familiares de MFN. Finalmente, os pacientes da família relatada por BOO-CHAI (1965) não apresentavam hipertelorismo, e eram portadores, na realidade, uma outra entidade nosológica de etiologia autossômica dominante (nariz bífido, MIM 109710).

Assim, muito embora a MFN continue a ser registrada por MCKUSICK (1992) como de herança autossômica dominante (MIM136760), não existem provas suficientes para que se possa afirmá-lo, e o grau de penetrância descrito por ROGATKO *et al.* (1986) não poderia, na verdade, ter sido calculado.

VERLOES *et al.* (1992), por sua vez, sugerem que as meio-irmãs descritas por WARKANY *et al.* (1973) sejam, na verdade, portadoras da "displasia" frontonasal acromélica (cerebrofrontonasomélica), entidade de transmissão autossômica recessiva.

Recentemente, FRYBURG *et al.* (1993) descreveram uma família na qual a MFN era encontrada em duas gerações sucessivas, sugerindo transmissão dominante autossômica ou ligada ao cromossomo X.

Por meio dessa breve explanação, nota-se que, na verdade, ainda hoje não existe qualquer consenso ou definição quanto à etiologia da MFN.

4.5. A MALFORMAÇÃO FRONTAL NASAL COMO PARTE DE QUADROS SINDRÔMICOS

4.5.1. QUADROS DE ETIOLOGIA CONHECIDA E/OU CLINICAMENTE BEM DEFINIDOS NA LITERATURA ESPECIALIZADA.

Praticamente não se encontram relatos na literatura de MFN em indivíduos portadores de aberrações cromossômicas. Só foi possível encontrar uma única descrição recente (CHEN, 1994) de uma recém-nascida portadora de cariótipo 46,XX,-7,+der(7),t(2,7)(q31;q36) que apresentava anomalias congênitas múltiplas, incluindo MFN e arrinencefalia.

Pacientes portadores de MFN e determinados outros sinais clínicos, muitas vezes com padrão de transmissão hereditária bem definidos, estão sendo agrupados de modo a permitir a descrição de novas entidades nosológicas. Dando início a este processo, COHEN (1979) relatou uma família onde existiam três indivíduos afetados pela associação de MFN e craniossinostose coronal, a qual denominou Displasia Craniofrontonasal (MIM 304110).

GOLLOP (1981) descreveu dois irmãos, filhos de primos em segundo grau, apresentando telecanto primário, blefarofimose, lagoftalmo, hipoplasia facial, comprometimento do processo frontonasal (hipoplasia nasal e de asa nasal) e fissura de lábio superior e pré-maxila. Para essa entidade clínica, o autor propôs o modelo de transmissão autossômico recessivo e a denominação de Disostose Frontofacionasal (MIM 229400).

KWEE & LINDHOUT (1983) verificaram a presença da MFN associada a craniossinostose coronal, polidactilia e alterações ungueais em uma entidade nosológica com provável herança autossômica dominante

com expressividade variável. Esse quadro clínico foi revisto posteriormente por SEDANO & GORLIN (1988) sendo caracterizado como Cefalopolissindactilia de Greig, entidade que possui alguns sinais que se sobrepõem aos da MFN.

Um outro quadro clínico foi caracterizado apenas na década de oitenta, muito embora relatos de indivíduos afetados sejam mais antigos. Trata-se da Displasia Oculoauriculofrontonasal (GUPTA, GUPTA & PRASHAR, 1968; FONTAINE *et al.*, 1983; GOLABI *et al.*, 1983), na qual os achados habituais da microssomia hemifacial se somam aos da MFN.

Na Displasia Oftalmofrontonasal (DAY, 1983), o espectro da MFN está acrescido de anomalias oculares graves, tais como anoftalmia ou microftalmia, coloboma de pálpebra e lipodermóides conjuntivais. Outros sinais presentes seriam fissuras faciais laterais, fissuras de asa nasal e de palato, apêndices pré-auriculares e deficiência mental. De acordo com o autor, essa entidade tanto poderia ser de etiologia autossômica dominante, surgida por mutação nova, quanto representar um exemplo de herança multifatorial.

Uma entidade com provável transmissão autossômica recessiva foi caracterizada por RICHIERI-COSTA *et al.* (1985) pela observação de dois irmãos que apresentavam anomalias de linha média da face e esqueléticas, além de retardamento mental. Os autores sugeriram, nesse caso, a denominação de Disostose Acro-Fronto-Fácio-Nasal tipo I (MIM 201180).

DE MOOR, BARUCH & HUMAN (1987) decreveram três pacientes não aparentados portadores de MFN, tetralogia de Fallot e baixa estatura. Sinais secundários como criptorquidia, microtia, clino/camptodactilia, apêndices pré-auriculares e braquicefalia não estavam presentes em todos, de maneira que não foram considerados como parte do quadro. Os autores

propuseram que, como o desenvolvimento cardíaco e facial ocorrem entre a quarta e sexta semanas da embriogênese, um fator ambiental único seria interferente nessas duas regiões. Sugeriram, ainda, etiologia multifatorial e que todos os portadores de "displasia" frontonasal fossem investigados quanto a possíveis defeitos cardíacos.

MEINECKE & BLUNCK (1989) descreveram um menino portador de desenvolvimento neuropsicomotor levemente atrasado, MFN, baixa estatura proporcionada, estenose de válvula aórtica, micropênis com escroto em cachecol, linhas de Sidney bilateralmente, além de atraso na maturação esquelética. Esses autores consideraram que tal quadro clínico seria semelhante ao descrito por DE MOOR *et al.* (1987). Embora os casos tenham sido esporádicos, não foi possível afastar etiologia genética.

PRESCOTT *et al.* (1989) agruparam oito pacientes, dois examinados pessoalmente e seis extraídos da literatura, portadores de MFN, aplasia de tíbia, varismo, polidactilia e deficiência mental grave, com prognóstico de vida bastante reservado. Embora os casos tenham sido esporádicos, a existência de consangüinidade entre os genitores não pôde ser afastadas em três famílias. Assim, esses autores não descartaram a hipótese de transmissão recessiva autossômica.

Anomalias gênito-urinárias e MFN em dois irmãos, filhos de casal consangüíneo, levaram RICHIERI-COSTA, MONTAGNOLI & KAMIYA (1989) a considerar essa associação como uma nova entidade, de transmissão autossômica recessiva (disostose acro-fronto-facio-nasal tipo II).

TEMPLE *et al.* (1990) descreveram cinco crianças não aparentadas com anomalias de linha média facial e coloboma de íris; quatro delas

apresentavam retardamento mental. Sugeriu-se, então, que as crianças seriam portadoras de uma nova entidade clínica de etiologia indefinida.

A Displasia Frontonasal Acromélica (Cerebrofrontonasomélica), provavelmente de etiologia autossômica recessiva, foi caracterizada por VERLOES *et al.* (1991) ao descrever a MFN associada a anomalia cerebral e polidactilia. Esse conjunto de anomalias já havia sido relatado na literatura por alguns autores como casos esporádicos (SEDANO *et al.*, 1970; CALLI, 1971; EDWARDS *et al.*, 1971; TORIELLO *et al.*, 1986; NAIDICH *et al.*, 1988; PRESCOTT *et al.*, 1989.). VERLOES *et al.*, (1991) comentam, ainda, que as duas meio-irmãs descritas por WARKANY *et al.* (1973) (tópico 4.4) apresentavam quadro clínico semelhante a esse, e que existiriam casos não publicados com consangüinidade parental e concordância em gêmeos.

A associação de pentalogia de Cantrell (defeito medial da parede abdominal, da parte distal do esterno, da porção anterior do diafragma, do pericárdio diafragmático e anomalias cardíacas), ectopia cordis e MFN foi verificada em alguns indivíduos por CARMÍ & BOUGMAN (1992), MEDINA-ESCOBEDO (1991) e REYS-MUJICA (1992).

4.5.2. - RELATOS ISOLADOS

ROUBICEK *et al.*, (1981) descreveram uma menina portadora de MFN e uma forma leve de holoprosencefalia. Além dos achados faciais característicos, foi notada uma fissura vertical na região mentoniana, bem como retardamento mental. De acordo com SEDANO *et al.* (1970), a holoprosencefalia e a MFN corresponderiam aos dois extremos de um amplo espectro de anomalias do processo frontonasal.

A associação de MFN, anomalias cardio-circulatórias, má rotação intestinal, anomalias pancreáticas, gênito-urinárias e de costelas, microcromelia, polissindactilia e fraturas ósseas foi descrita por CARPENTER & HUNTER (1982).

FRAGOSO *et al.* (1982) relataram uma menina portadora de MFN, seqüência de Klippel-Feil (fusão de vértebras cervicais, ocasionando implantação baixa dos cabelos na nuca, pescoço curto e com pouca mobilidade), deformidade de Sprengel (escápulas hipoplásicas, elevadas em posição mais alta que o usual, podendo acarretar limitação à elevação do braço ipsilateral) e polidactilia pós-axial em um dos pés. Esses autores sugeriram três hipóteses para explicar essa associação: a ocorrência de duas mutações novas, uma mutação única com efeito pleiotrópico e heterogeneidade genética para a MFN e a seqüência de Klippel-Feil. Pouco tempo depois, ISHIKIRIYAMA & NIIKAWA (1983) descreveram um paciente do sexo masculino apresentando MFN e seqüência de Klippel-Feil.

Duplicação hipofisária em uma menina portadora de MFN (hipertelorismo, implantação dos cabelos na fronte em "V", base nasal alargada e sulcada, fissura de palato) além de anomalias do sistema nervoso central, crânio e coluna foi descrita por HORI (1983), que considerou todo o quadro clínico como uma anomalia de linha média ventral.

O caso de uma recém-nascida apresentando MFN, hamartoma hipotalâmico, cardiopatia complexa e lipoma frontal foi relatado por HENNEKAN *et al.* (1986). De acordo com esses autores, as anomalias em questão decorreram, provavelmente, de um defeito de campo (linha média), muito embora tenha sido considerada possível a influência de algum agente exógeno em um período crítico de desenvolvimento.

BÖMELBURG *et al.*, (1987) descreveram uma recém-nascida portadora de MFN, hidrocefalia, agenesia de corpo caloso, holoprosencefalia e atresia de coanas.

Um recém-nascido do sexo masculino apresentando hipertelorismo ocular, hipoplasia de base nasal com lesão vegetante nessa região, fissura labial medial, pólipos cutâneos, lipomas na linha média do SNC e outros sinais menores foi descrito por PAI, LEVKOFF & LEITHISIER (1987). Em sua mãe foram observadas fendas palpebrais oblíquas para baixo, hidrocefalia assintomática e clinodactilia. Os autores comentam que não foi possível chegar a uma conclusão satisfatória quanto a etiologia do quadro, mas sugeriram que tanto poderia representar um novo quadro sindrômico como uma nova forma de expressão da MFN.

WEBSTER & DEMING (1950) relataram um caso de MFN associado a anomalia de Poland, craniossinostose e linhas verticais ungueais. REARDON *et al.* (1990) observaram um quadro semelhante, porém sem craniossinostose.

MEINECKE & PEPER (1991) descreveram uma menina portadora de MFN, focomelia, aplasia de rádio e anomalias múltiplas de órgãos internos. Esses autores sugeriram que deveria ser uma nova entidade clínica, de mau prognóstico e etiologia desconhecida.

Um recém-nascido apresentando esclerocórnea, hipertelorismo, nariz bífido, sindactilia e genitália ambígua foi descrito por MARTÍNEZ-FRÍAS *et al.* (1994) como uma nova síndrome autossômica recessiva. Embora não tenha havido menção à denominação "MFN", a descrição clínica é suficiente para que a consideremos como tal.

4.5.3. QUADROS CLÍNICOS QUE SE CONFUNDEM COM A MALFORMAÇÃO FRONTAL NASAL

Determinados quadros sindrômicos apresentam sinais dismórficos semelhantes aos da MFN. Muitas dessas anomalias apresentam padrão de transmissão hereditária bem determinado e considerável variabilidade em sua apresentação clínica.

Curiosamente, o caso que deu origem a um dos artigos que mais colaboraram para o entendimento da MFN, ao considerá-la um defeito de campo (TORIELLO *et al.*, 1986), foi revisto por SCHINZEL (1987) como sendo, na verdade, uma forma grave da Síndrome Acrocalosal (veja adiante), com o que concordou posteriormente TORIELLO (1987).

O Quadro 5 mostra os quadros sindrômicos mais freqüentemente confundidos com a MFN.

Além desses, podemos citar ainda a Síndrome de Hartsfield (HARTSFIELD, 1984), caracterizada por hipertelorismo, holoprosencefalia e ectrodactilia, de origem desconhecida, a Síndrome de Pallister-Hall - hamartoblastoma hipotalâmico, anomalias crânio-faciais, polidactilia pós-axial, anomalias cardíacas e renais, além de disfunção endócrina (MIM146510), a Síndrome de Thurston - fissura mediana de lábio superior e nariz com polidactilia pós-axial, que é de provável herança autossômica recessiva, e a síndrome W, caracterizada por hipertelorismo, base nasal alargada (face de pugilista), retardamento mental e ausência de incisivo central superior, que é de provável herança ligada ao X (VERLOES *et al.*, 1992). Finalmente, FRANÇOIS *et al.* (1972) descreveram uma associação de hipertelorismo, coloboma, agenesia de corpo caloso, e polegares hipoplásicos, e consideraram-na uma anomalia completa de linha média.

Quadro 5. Síndromes que se confundem com a MFN.

DENOMI- NAÇÃO	SINONÍMIA	PRINCIPAIS ACHADOS	MECANISMO DE HERANÇA
S. Acrocalosal	síndrome acrocalosal de Schinzel	macrocefalia, hipertelorismo, fendas palpebrais oblíquas para baixo, hipoplasia de face média, base nasal alargada com nariz pequeno, polidactilia, agenesia de corpo caloso, retardamento mental grave	HAR(MIM200900) ¹
S. BBB/G	síndrome G; hipospadia-disfagia; S. de Opitz-Frias; S. BBB; hipertelorismo-hipospadia; telecanto-hipospadia.	hipertelorismo, anomalias laringo-tráqueo-esofágicas, hipospadia, queixo proeminente	HAD (MIM145420) HLX (MIM313600)
S.Braquicéfalo- frontonasal	hipertelorismo de Teebi	braquicefalia, hipertelorismo, ptose palpebral, braquidactilia, anomalias genitais	HAD
Cefalopolis- sindactilia de Greig	síndrome fronto-digital; síndrome Hootnick-Holmes	hipertelorismo ocular, alargamento de polegares e háluces, polidactilia pré e pós-axial, sindactilia	HAD(MIM175700) ²

Quadro 5. (continuação)

DENOMI- NAÇÃO	SINONÍMIA	PRINCIPAIS ACHADOS	MECANISMO DE HERANÇA
S. de Robinow	síndrome da face fetal	baixa estatura, macrocefalia, fronte proeminente, hipertelorismo, fendas palpebrais amplas, base nasal alargada, nariz pequeno, filtro longo, boca triangular, micrognatia, braqui-mesoacromelia, anomalias genitais	HAD (MIM180700); HAR (MIM268131)

HAR = herança autossômica recessiva; HAD = herança autossômica dominante; HLX = herança recessiva ligada ao X.

¹gene localizado em 12p13.3-p11.2 ; ²gene localizado em 7p13

4.6. ANOMALIAS ASSOCIADAS À MALFORMAÇÃO FRONTAL NASAL

Entende-se por anomalias *major* (principais) as que apresentam consequências médicas e sociais significativas, com frequência na população abaixo de 1%. Por outro lado, podem ser consideradas anomalias *minor* (secundários) aquelas relativamente frequentes (cerca de 15% dos recém-nascidos apresentam um ou mais desses sinais) e que não interferem na qualidade de vida do portador.

A presença de dois ou mais sinais *minor* em um indivíduo é indicativa de que pode existir uma anomalia *major* (STEVENSON & HALL, 1992) e, em determinadas situações, esses sinais colaboram para a caracterização de um quadro sindrômico específico.

Frente a um determinado sinal clínico, a diferenciação entre ser esta uma anomalia *minor* ou uma variação clínica normal da população é realizada, rotineiramente, comparando os sinais evidenciados no paciente com os de sua família. De acordo com HOLMES (1976), podem ser considerados também como variantes normais os sinais *minor*, de ocorrência isolada, em mais de 4% da população.

A presença de anomalias associadas à MFN foi observada desde a primeira revisão clínica sobre o assunto (DEMYER, 1967) e reforçada por SEDANO *et al.* (1970). Esses últimos autores consideraram que o quadro da MFN estaria limitada à face e os sinais clínicos apresentados pelos pacientes não estariam diretamente relacionados a ela.

A aceitação da teoria dos campos de desenvolvimento e, principalmente, sendo a linha média considerada como tal (OPITZ, 1982), fez com que se pudesse associar à MFN alguns sinais dismórficos de linha média, tais como cardiopatias e anomalias genitais.

Como já foi visto no tópico anterior, diversas condições clínicas, nas quais a MFN está associada a outros sinais menores ou maiores, já puderam ser caracterizadas. Outras, ainda, poderão vir a ser estabelecidas. Excetuando-se os sinais considerados secundários por STEVENSON *et al.*, (1993), os sinais clínicos que foram encontrados até o momento em portadores de MFN são relacionados a seguir no Quadro 6.

Quadro 6. Sinais clínicos associados à Malformação Frontonasal

CABEÇA E PESCOÇO	REFERÊNCIAS
Braquicefalia	33; 41; 62; 89
Fronte alta e larga	62; 88; 93
Hipoplasia malar	33; 41
Hipo/hiperplasia de seios faciais	41; 97
Hipertrofia de seios etmoidais	97
Macrocefalia	33; 71; 93
Microcefalia	70; 89
Sinostose coronal	21; 117

Quadro 6 (continuação)

SISTEMA NERVOSO CENTRAL	REFERÊNCIAS
Agnesia/hipoplasia de corpo caloso	10; 28; 35; 31; 51; 82; 105; 107; 111
Anomalia de Dandy-Walker	31; 111
Atrofia cortical	48
Ausência de bulbo olfatório	51
Calcificações cerebrais	77
Cistos	51
Convulsões	31
Dilatação ventricular	31; 35; 79
Encefalocele	14; 111; 114
Espinha bífida	96
Hamartoma	51
Hidrocefalia	10; 111
Hipoplasia de vérmix cerebelar	35
Holoprosencefalia	10; 51; 93
Lipoma de corpo caloso	31; 77; 79; 107
Lipoma frontal	28; 41; 51
Lipoma (outras localizações)	79; 107
Meningo/encefalocele	49; 107; 114
Giros cerebrais anômalos	31; 35; 105
Mielomeningocele	107; 111
Retardamento mental	31; 35; 41; 62; 70; 77; 82; 88; 93; 107

Quadro 6. (continuação)

OUVIDO INTERNO E EXTERNO	REFERÊNCIAS
Apêndices pré-auriculares	31; 49; 56
Fístulas pré-auriculares	31;
Hipoacusia de condução	31
Hipoacusia neurossensorial	43
Orelhas dismórficas	33; 71

OLHO E REGIÃO OCULAR	REFERÊNCIAS
Anoftalmia	25
Blefarofimose	30; 42; 107
Catarata/ manchas de Brushfield	28; 89; 107
Coloboma de nervo óptico, retina íris e pálpebra	35; 42; 77; 107
Dermóide epibulbar	14; 25; 31; 42; 49; 77; 82; 107; 111
Epicanto/epífora/telecanto	30; 33; 42; 70
Hipoplasia de nervo óptico/globo ocular	59
Microftalmia	7; 25; 111
Esclerocórnea	66

Quadro 6. (continuação)

REGIÃO ORAL	REFERÊNCIAS
Fissura lateral / mediana de lábio	31; 57; 79; 88; 89
Fissura de palato	31; 51; 56; 57; 88; 105; 111
Incisivo ausente/supra-numerário	33; 48
Alteração de implantação dentária	48
Retrognatia/sulco em região geniana	30; 56; 88; 93

NARIZ	REFERÊNCIAS
Apêndices/ Fístulas cutâneas	59; 89; 111
Imperfuração/ estenose de coanas	10; 71
Lesão vegetante	60

GENITAIS	REFERÊNCIAS
Criptorquidia	26; 28; 35; 79; 82; 88; 111
Duplicação de vagina e útero	71
Hérnia inguinal/hipospadia/ genitália ambígua	66; 79; 89
Hipoplasia genital	31; 35; 70; 82; 89

Quadro 6. (continuação)

MEMBROS	REFERÊNCIAS
Alargamento epifisário	96
Camptodactilia	65; 88
Duplicação/alargamento de polegares e/ou háluces	28; 62; 89
Encurtamento de membros inferiores	88
Hipoplasia de primeiro raio do membro superior/ focomelia	71
Luxação de quadril / pé torto/ <i>genu valgum</i>	28; 30; 33; 88; 96
Polidactilia	14; 30; 33; 82; 88; 105; 111; 114
Sindactilia	85; 89; 96
Sinostose rádio-ulnar/ disostose de úmero	71
Tíbias anômalas/ varas	14; 82; 105; 111

PELE E ANEXOS	REFERÊNCIAS
Hemangiomas	31
Linhas de Sydney	70
Linhas verticais ungueais	21; 85
Nevus	48

Quadro 6. (continuação)

OUTROS	REFERÊNCIAS
Alteração postural-escoliose/lordose	57; 88
Anomalias esplênicas / hepáticas / pulmonares	28; 71
Anomalias vertebrais	57; 71
Assimetria torácica / clavículas proeminentes	33
Baixa estatura	28; 31; 88
Cardiopatias/anomalias renais	26; 31; 51; 66; 70; 71; 105; 111
Disfunção hipotálamo-hipofisária	45
Hipoplasia de músculos peitorais	85
Hipoplasia tireóide/timo	35
Atraso de crescimento intra-uterino	71

Além dos diversos relatos isolados de portadores de MFN encontrados na literatura, alguns pesquisadores procuraram investigar, de forma sistemática, determinados aspectos relacionados a essa anomalia em grupos de pacientes estudados pessoalmente.

O seguimento longitudinal de oito portadores dessa anomalia realizado por PASCUAL-CASTROVIEJO *et al.* (1985) mostrou que o coeficiente de inteligência variava de 82 a 103 (média 95, que corresponde a normalidade). Esse autor salientou que, embora não houvesse comprometimento intelectual na maioria dos casos, todas as crianças apresentavam algum distúrbio de comportamento relacionado a auto-imagem, como timidez e agressividade. Esses pacientes foram também

avaliados com tomografia computadorizada de crânio, que evidenciou lipoma e calcificações de corpo caloso em todos eles. Por outro lado, exames como arteriografia carotídea, pneumoencefalografia e, em alguns casos eletroencefalograma, não detectaram alterações significativas.

NAIDICH *et al.* (1988) examinaram onze pacientes com MFN por meio de tomografia computadorizada de crânio e, um deles, também por ressonância nuclear magnética. Seis desses pacientes apresentavam calcificações na foice cerebral, e em cinco foram detectados lipomas inter-hemisféricos. Quanto ao aspecto intelectual, dois desses pacientes eram portadores de retardamento mental grave, e um tinha retardamento mental leve.

ROARTY *et al.* (1994) realizaram uma avaliação oftalmológica completa em vinte e três indivíduos portadores de MFN antes de qualquer procedimento cirúrgico. Além de encontrarem anomalias estruturais, já citadas no Quadro 6, esses autores observaram, ainda, erros de refração, estrabismo, nistagmo e ambliopia.

4.7. ALGUMAS CONSIDERAÇÕES ACERCA DO TRATAMENTO E DO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DA MALFORMAÇÃO FRONTAL NASAL

Tanto os aspectos estéticos quanto funcionais da face de um indivíduo portador da MFN precisam ser adequadamente abordados.

Os distúrbios da motilidade ocular e as anomalias das vias aéreas e da cavidade oral podem comprometer, respectivamente, a visão, a fala, a dentição e a oclusão dentária, sendo necessárias, portanto, diversas intervenções específicas.

Além do mais, esses pacientes freqüentemente necessitam de suporte psicológico, que pode vir a ser estendido, também, a sua família.

Assim, a situação ideal é que o paciente seja abordado por uma equipe multidisciplinar, composta de, ao menos, cirurgião plástico, oftalmologista, ortodontista, fonoaudiologista e psicólogo. Diversos outros especialistas podem ainda ser necessários, de acordo com o caso.

Estudos recentes (RAPOSO-DO-AMARAL, 1980; GRAYSON *et al.*, 1985; DAVID *et al.*, 1989; MOFFAT *et al.*, 1994) mostram que a associação do exame clínico a estudos radiológicos e tomográficos, e, ainda, a programas computadorizados, permite um melhor planejamento cirúrgico.

A correção cirúrgica do hipertelorismo e das anomalias nasais torna-se mais complicada à medida em que o comprometimento facial é maior. De um modo geral, são necessários vários tempos cirúrgicos para o reposicionamento das órbitas e das hemifaces e a reconstrução das estruturas comprometidas, a fim de que se obtenha um resultado estético satisfatório (KITLOWSKI, 1959; KAZAJIAN & HOLMES, 1959, FOX *et al.*,

1976; DAVID, 1984; RAPOSO-DO-AMARAL, 1987; APESOS & ANIGIAN, 1993).

Quanto ao diagnóstico pré-natal, a inexistência de uma etiologia definida impede que se obtenha um método específico para a detecção intra-útero dessa anomalia. Assim, atualmente, dispomos apenas do exame ultra-sonográfico que, se realizado minuciosamente, pode evidenciar a presença de hipertelorismo e fissura de lábio (MAYDEN *et al.*, 1982; CHERVENAK *et al.*, 1984).

5. COMENTÁRIOS FINAIS

Ao ser iniciado o trabalho de pesquisa bibliográfica que resultou nesta dissertação, o objetivo principal era de reunir, num único texto, todos os conhecimentos dispersos acerca da MFN. Ao encerrá-lo, porém, a conclusão principal é a de que, no que se refere a essa anomalia crânio-facial, poucas são as certezas e muitas são as dúvidas.

Entre as poucas certezas, está o fato de que a estrutura básica envolvida na determinação dessa anomalia é o **processo frontonasal**, o qual, isoladamente ou em conjunto com derivados do primeiro arco branquial, é responsável pela formação da fronte, nariz e porção média da maxila.

Tendo em vista as normas do Grupo Internacional de Trabalho (SPRANGER, 1982), não é correto, neste caso, o uso do termo displasia, já que o mesmo se refere a uma anomalia generalizada da morfogênese, decorrente de uma alteração intrínseca do processo de desenvolvimento, enquanto que as anomalias localizadas de um determinado órgão ou tecido devem ser denominadas malformações. Uma vez que não há quaisquer evidências, até o momento, de que fatores extrínsecos sejam os responsáveis pelo surgimento da MFN, é possível considerá-la uma **malformação**.

Quando essa anomalia é considerada de forma isolada, tudo indica que se trata de um **defeito de campo de desenvolvimento**, como inicialmente sugerido por TORIELLO *et al.* (1986). Se levarmos em conta, ainda, a hipótese de SEDANO *et al.* (1970), de que uma falha no desenvolvimento da cápsula nasal levaria a uma encefalocele anterior, a qual impediria a aproximação das órbitas e das narinas, a MFN poderia ser

considerada uma **seqüência**, cujo evento primordial seria a falha da cápsula nasal, determinada a partir da anomalia de linha média.

Quanto à **patogênese** da MFN, há várias teorias distintas atualmente vigentes, porém **estudos mais aprofundados** serão necessários para que sejam confirmadas.

A **classificação** proposta por **TESSIER (1976)** é a mais útil do ponto de vista cirúrgico, porém a proposta por **SEDANO et al. (1970)**, mesmo não abrangendo todos os casos, tem sido de grande utilidade na descrição clínica.

No entanto, os **critérios diagnósticos** estabelecidos por **SEDANO et al. (1970)** (dois ou mais dos seguintes sinais clínicos: hipertelorismo ocular, base nasal alargada, fissura nasal mediana e/ou nasal e de lábio superior, afetando, algumas vezes, o palato, além de fissura uni ou bilateral da asa nasal, ausência de ponta nasal, crânio anterior bífido e implantação dos cabelos na fronte em "V") nem sempre permitem a inclusão dos indivíduos afetados em um dos quatro tipos faciais descritos.

Para isso, seria necessário que os **critérios diagnósticos** fossem: **hipertelorismo ocular** (e, conseqüentemente, alargamento da base nasal) **e sulco (ou fissura) nasal**, seja ele **mediano e/ou lateral** (fissura uni ou bilateral da asa nasal); poderiam ser encontrados, ainda, fissura de lábio, de palato, e crânio anterior bífido.

É bem provável, porém, que o uso sistemático desses critérios diagnósticos venha a demonstrar a necessidade de elaboração de **uma nova e mais abrangente classificação**. É interessante assinalar que **WILROY, JR. (1990)** considera como critérios diagnósticos principais a existência de hipertelorismo ocular, base nasal alargada e fissura nasal mediana, omitindo, portanto, a fissura uni/bilateral da asa nasal.

No que se refere à **hereditariedade**, tudo indica que se trata de anomalia de etiologia heterogênea. Infelizmente, a "contaminação" das casuísticas com quadros sindrômicos e a indefinição quanto aos critérios diagnósticos mínimos, juntamente com a raridade dessa anomalia, têm dificultado os estudos a esse respeito.

No atual estágio de conhecimento a respeito da MFN, é prudente que se realize, em todos os portadores dessa anomalia, **um exame físico e dismorfológico minucioso, o exame oftalmológico, a tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio**, bem como todos os **exames subsidiários** que, a juízo clínico, se fizerem necessários para que se identifique a existência de um quadro sindrômico (já descrito ou não), uma vez que isso será de grande importância no aconselhamento genético do paciente e da sua família.

De fato, como salientam THOMPSON *et al.*, (1993), a caracterização adequada de cada caso acaba por permitir um aconselhamento genético adequado, cujas vantagens para a família e o propósito são significativas, já que a determinação da causa leva ao estabelecimento de um risco de recorrência e à informação acerca das possíveis complicações e evolução do indivíduo afetado e, em alguns casos, possibilita a detecção de heterozigotos e o diagnóstico pré-natal.

Para finalizar, é interessante retomar os casos clínicos descritos no tópico 1 e que motivaram esta dissertação.

O paciente 1 apresenta, de fato, sinais clínicos típicos da MFN e que podem ser classificados como pertencentes à face A, de acordo com SEDANO *et al* (1970). Já a paciente 2 não poderia ser diagnosticada como portadora de MFN, se levarmos em conta os critérios diagnósticos aqui sugeridos. No entanto, chama a atenção o fato de que parece haver uma

seqüência de eventos, iniciada, provavelmente, pela soldadura precoce do osso esfenóide, originando uma encefalocele, de forma semelhante ao proposto por SEDANO & GORLIN. (1988). É possível, ainda, que o quadro dessa paciente, que apresenta coloboma de íris e deficiência mental, faça parte do espectro clínico delineado por TEMPLE *et al.* (1990). O paciente 3, por sua vez, apresenta um quadro polimalformativo associado à MFN ainda não descrito e que merece, portanto, ser relatado na literatura pertinente.

6. *RESUMO*

A Malformação Frontonasal (MFN) é uma anomalia facial rara e heterogênea que tem recebido diversas denominações e classificações. Além disso, ela pode ser encontrada de maneira isolada ou fazendo parte de um quadro sindrômico, e ainda confundir-se com outros quadros dismórficos. Após revisão da literatura, conclui-se que a MFN pode ser considerada uma malformação e classificada como um defeito de campo de desenvolvimento. A patogênese da MFN ainda não foi esclarecida. Sugere-se, atualmente, que uma falha de desenvolvimento da cápsula nasal seja o mecanismo desencadeador de uma seqüência de eventos. As classificações e critérios diagnósticos vigentes não são suficientemente abrangentes, tendo em vista a ampla variabilidade clínica dessa anomalia. Propõe-se que o diagnóstico da MFN seja firmado com a presença dos seguintes sinais: hipertelorismo ocular (com conseqüente alargamento da base nasal) e sulco ou fissura nasal, mediano e/ou lateral; fissura de lábio, palato e crânio bífido poderiam ainda ser encontrados. O uso sistemático e uniforme da denominação MFN e desses critérios diagnósticos propostos poderá levar a um maior conhecimento dessa anomalia e, talvez, indicar a necessidade de uma classificação mais adequada. A realização de um exame clínico-dismorfológico minucioso, a investigação sistemática de anomalias oftalmológicas e de sistema nervoso central, e de outras que se fizerem necessárias, levarão a um diagnóstico mais preciso, proporcionando aconselhamento genético adequado para a família.

7. *SUMMARY*

Frontonasal malformation (FNM) is a rare and heterogeneous facial anomaly with various denominations and classifications. FNM can be found as an isolated trait or associated with syndromic pictures, and also be mistaken with other dysmorphic pictures. After an extensive review of the literature, we concluded that it is a primary malformation which can be classified as a developmental field defect. Its pathogenesis is still unclear. It has been suggested that a developmental failure of the nasal capsule starts a sequence of abnormal events. In view of the clinical variability, current classifications and diagnostic criteria are not wide enough. We suggest that diagnosis of FNM should be done in patients presenting the following findings: ocular hypertelorism (which leads to broadening of the nasal root) and medial and/or lateral nasal cleft; cleft lip, cleft palate and *cranium bifidum occultum* may also be found. The systematic use of the term FNM and of these diagnostic criteria would allow a better knowledge of this anomaly; maybe a better classification would also be necessary. A detailed clinical examination and routine investigation of ocular, central nervous system and other anomalies will certainly allow a more accurate diagnosis, thus providing an adequate genetic counseling to the patient and the family.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AASE, J.M. - *Diagnostic Dismorphology*. Plenum Medical Book Company, 299 p, 1990.
2. AGUIAR, M.J.B. & PENA, S.D.J. - Gêmeas monozigóticas concordantes para displasia frontonasal. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA CLÍNICA, 6, Vitória, 1994. *Anais, Sociedade Brasileira de Genética Clínica*, 1994. resumo nº 035.
3. ALTMAN, N.R., ALTMAN, D.H., WOLFE, S.A., MORRISON, G. - Three-dimensional CT reformation in children. *Am J Roentgenol*, v.146, p.1261-1267, 1986.
4. APERE, H., SERVILE, F., COLLET, B., BILLEAUD, CL., SANDLER, B. - La dysplasie frontonassale ou syndrome de la fente médiane de la face. *J Génét Hum*, v.37, p.431-436, 1989.
5. APESOS, J. & ANIGIAN, G. - Median cleft of the lip: its significance and surgical repair. *Cleft Palate Craniofac J*, v.30, p.94-96, 1993.
6. BAKKEN, A.F. & AABYHOLM, G. - Frontonasal dysplasia. Possible hereditary connection with other congenital defects. *Clin Genet*, v.10, p.214-217, 1976.
7. 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*, v.6, p.343-347, 1985.
8. BEIGUELMAN, B. - *Citogenética Humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 328p, 1982.
9. BEIGUELMAN, B. - *Dinâmica dos Genes nas Famílias e nas Populações*: Sociedade Brasileira de Genética, 460 p., 1994.

10. 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*, v.146, p.301-302, 1987.
11. BOO-CHAI, K. - The bifid nose. *Plast. Reconstr. Surg*, v.36, p.626-628, 1965.
12. BURK, D. & SADLER, T.W. - Morphogenesis of median facial clefts in mice treated with diazo-oxo-norleucine (DON). *Teratology*, v.27, p.385-394, 1983.
13. BUYSE, M.L. - *Birth Defects Encyclopedia*: Blackwell Scientific Publications, Inc, 1990.
14. CALLI, L.J. - Ocular hypertelorism and nasal agenesis (Midface Syndrome) with limbs anomalies. *Birth Defects:OAS*, White Plains, v.7, p.268, 1971.
15. CARMI, R. BOUGHAMAN, J.A. - Pentalogy of cantrell and associated midline defects: a possible ventral midline developmental field. *Am J Med Genet*, v.42, p.90-95, 1992.
16. CASTILLA, E. E .- Comunicação Pessoal, Dezembro, 1994.
17. CASTILLO, S.; YOULTON R., R; ROJAS, J.& RIVERA, L. - Síndrome de fissura media del rosto. *Rev Chil Ped*, v.54, p.417-421, 1983.
18. CHEN, H. - An approach to work-up of dysmorphic patients: clinical, cytogenetic, and molecular aspects. *Keio J Med*, v.43, p.98-107, 1994.

19. CHERVENAK, F.A., TORTORA, M., MAYDEN, K., MESOLOGITES, T., ISAACSON, G., MAHONEY, M. & HOBBS, J.C. - Antenatal diagnosis of a median cleft face syndrome: Sonographic demonstration of cleft lip and hypertelorism. *Am J Obstet Gynecol*, v.149, p.94-97, 1984.
20. COHEN JR, M.M., SEDANO, H.O., GORLIN, R.J. & JIRASEK, J.E. - Frontonasal dysplasia (median cleft face syndrome): Comments on etiology and pathogenesis. *Birth Defects: OAS*, White Plains, v.7, p.117-119, 1971.
21. COHEN, M.M. - Craniofrontonasal dysplasia. *Birth Defects: OAS*, White Plains, v.15, p.85-89, 1979.
22. DARAB, D.J., MINKOFF, R., SCOTIE, J. & SULIK, K.K. - Pathogenesis of median facial clefts in mice treated with methotrexate. *Teratology*, v.36, p.77-86, 1987.
23. DAVID, D.J., MOORE, M.H. & COOTER, R.D. - Tessier clefts revisited with a third dimension. *Cleft Palate Journal*, v.26, p.163-185, 1989.
24. DAVID, J.D. - New perspectives in the management of severe cranio-facial deformity. *Annals of Royal College of Surgeons of England*, v.66, p.270-279, 1984.
25. DAY, D. - Unique subpopulation in the diagnostic category of frontonasal dysplasia. *Birth Defects: OAS*, White Plains, v.19, p.182-183, 1983.
26. DE MOOR, M.M.A., BARUCH, R. & HUMAN, D.G. - Frontonasal dysplasia associated with tetralogy of Fallot. *J Med Genet*, v.24 p.107-109, 1987.

27. DEMYER, W. - Cleft lip and jaw induced in fetal rats by vincristine. *Arch Anat Histol Embryol*, Colmar, v.48, p.181, 1965. *apud* GOLLOP, T.R. *Estudo genético-clínico das disostoses mandíbulo-facial e fronto-facionasal*. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 112 p.,1981.

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

29. DURSÝ, E. - Zur Entwicklungsgeschichte des kopfes des menschen und der höheren wirbeltiere. Tübingen, Verlag der H. Lauppschen Buchhandlung,1869, 99p. *apud* GOLLOP, T.R. *Estudo genético-clínico das disostoses mandíbulo-facial e fronto-facionasal*,. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 112 p.,1981.

30. EDWARDS, W.C., ASKEW, W. & WEISSKOPF, B. - Median cleft face syndrome. *Am J Ophthalmol*, v.72, p.202-205, 1971.

31. FONTAINE, G., WALBAUM, R., POUPARD, B., BONTE, C.H., DHELLEMMES, P., MAQUET, E., YTHIER, H. & STEVENARD, C.H. - La dysplasie fronto-nasale (a propos de quatre observations). *J.Génét. Hum*, v.31, n.5, p.351-365, 1983.

32. FOX, J.W., GOLDEN, G.T., & EDGERTON, M.T. - Frontonasal dysplasia with alar clefts in two sisters. *Plast Reconstr Surg*, v.57, p.553-561,1976.

33. 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*, v.22, p.270-273, 1982.

34. FRANCESCONI G. & FORTUNATO, G. - Median disraphia of the face. *Plast Reconstr Surg*, v.43, p.481-491, 1969.

35. 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*, v.76, p.241-245, 1973.
36. FRYBURG, J.S., PERSING, J.A. & LIN, K.Y. - Frontonasal dysplasia in two successive generations. *Am J Med Genet*, v.46, p.712-714, 1993.
37. GEOFFROY-SAINT HILAIRE, M. - Des adhérences de l'extérieur du foetus, considérées comme le principal fait occasionel de la monstruosité, et observations à l'appui de cette théorie. *Arch Gén Méd*, v.14, p.392-406, 1827. *apud* GRUBBEN, C., FRYNS, J.P., DE ZEGHER, F. & VAN DEN BERGHE, H. - Anterior basal encephalocele in the median cleft face syndrome. Comments on nosology and treatment. *Genet Couns*, v.38, p.103-109, 1990.
38. GIROUD, A., MARTINET, M, & DELUCHAT, C. - Fissuration faciale médiane. *Arch. Anat Histol Embryol*, v.52, p.207-222, 1969.
39. 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*, White Plains, V.19, p.183-184, 1983.
40. GOLLOP, T.R. - *Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal*. São Paulo:USP, 112p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 1981.
41. GOLLOP. T.R. - Frontofacionasal dysostosis: A new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet*, v.10, p.409-412, 1981.
42. GOLLOP, T.R., KIOTA, M.M., MARTINS, R.M.M., LUCCHESI, E.A., & ALVARENGA FILHO, E. - Frontofacionasal dysplasia: evidence for

- autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet*, v.19, p.301-305, 1984.
43. GORLIN, R.J., COHEN JR., M. & LEVIN, L.S. - *Syndromes of the Head and Neck*. 3^a ed., Oxford University Press, 1990, 977 págs.
44. GOULDING, E.H. & PRATT, R.M. - Isotretinoin teratogenicity in mouse whole embryo culture. *J Craniofac Genet Dev Biol*, v.6, p.99-112, 1986.
45. GOUMY, P., DALENS, B. & MALPUECH, G. - Association d'une dysraphie de la ligne médiane et d'une insuffisance antéhypophysaire congénitale avec micropénis et hypoglycémie néonatale. *Pédiatrie*, v.33, n.6, p.551-559, 1978.
46. GRAYSON, B.H., WEINTRAUB, N., BOOKSTEIN, F.L. & MCARTHY, J.G. - A Comparative study of the cranial base in craniofacial anomalies: Part I: Tensor analysis. *Cleft Palate Journal*, v.22, p.75-87, 1985.
47. GRUBBEN, C., FRYNS, J.P., DE ZEGHER, F. & VAN DEN BERGHE, H. - Anterior basal encephalocele in the median cleft face syndrome. Comments on nosology and treatment. *Genet Couns*, v.38, p.103-109, 1990.
48. GUION-DE-ALMEIDA, M.L. - *Estudo genético-clínico da disostose frontonasal*. Bauru:USP, 178p. Tese (Mestrado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 1991.
49. GUPTA, J.S., GUPTA, S.F. & PRASHAR, S.K. - Oculo-auricular cranial dysplasia. *Br J Ophthal*, v.52, p.346-347, 1968.
50. HARTSFIELD, J K, BIXLER, D & DEMYER, W E. - Syndrome identification case report 119: hypertelorism associated with holoprosencephaly and ectrodactyly. *J Clin Dysmorphol*, v.2, p.27-31, 1984.

51. 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 Med Genet*, Suppl 2, p.45-52, 1986.

52. 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:USP, 112p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, , 1981.

53. HOEPKE, H. & MAURER, H. - Über die bildung von hasenscharten. *Anat Embryol*, Berlin, p.786-774, 1939. *apud* GUION-DE-ALMEIDA, M.L.. *Estudo genético-clínico da disostose frontonasal*. Bauru:USP, 178p, Tese (Mestrado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 1991.

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

55. HOPPE, I. - Eine angeborene Spaltung der Nase. *Med Ztg d Ver f Heilk*. In:Preussen, v.2, p.1859. *apud* SEDANO, H.O., COHEN JR, M.M., JIRASEK, J. & GORLIN, R.J. Frontonasal dysplasia. *J Pediatr*, v.76, p.906-913, 1970.

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

57. ISHIKIRIYAMA, S. & NIIKAWA, N. - Letter to the Editors. *Clin Genet*, v.24, p.280, 1983.

58. KAZANJIAN, V.H. & HOLMES, E.M. - Treatment of median cleft lip associated with bifid nose and hypertelorism. *Plast Reconstr Surg*, v.24, p.582-587, 1959.

59. KINSEY, J.A. & STREETEN, B.W. - Ocular abnormalities in the median cleft face syndrome. *Am J Ophthalmol*, v.83, p.261-266, 1977.
60. KITLOWSKI, E.A. - Congenital anomaly of the face: Case report. *Plast Reconstr Surg*, v.23, p.64-68, 1959.
61. KREDEL, L. - Die angeborenen Nasenspalten und ihre Operation *Deutsch. Z Chir*, v.47, p.237, 1898. *apud* SEDANO, H.O., COHEN JR, M.M., JIRASEK, J. & GORLIN, R.J. Frontonasal dysplasia. *J Pediatr*, v.76, p.906-913, 1970.
62. KWEE, M.L. E LINDHOUT, D. - Frontonasal dysplasia, coronal craniosynostosis pre and postaxial polydactyly and split nails: a new dominant mutant with reduced penetrance and variable expression? *Clin Genet*, v.24, p.200-205, 1983.
63. LARSEN, W.J. - *Human Embryology*. Churchill Livingstone, 479p., 1993.
64. LEHEMANN-NIETSCHKE, R. - Ein seltener Fall von angeborener medianer Spaltung der oberen Gesichtshälfte. *Virchows Arch*, v.163, p.126, 1901. *apud* GOLLOP, T.R. *Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal*. São Paulo:USP, 112p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 1981.
65. LIEBRECHT, P. - Observation d'un cas de déformité congénitale du nez avec quelques réflexions sur l'influence des impressions maternelles sur la malformation du fœtus. *J Med (Bruxelles)*, v.63, p.109, 1876. *apud* SEDANO, H.O., COHEN JR, M.M., JIRASEK, J. & GORLIN, R.J. Frontonasal dysplasia. *J Pediatr*, v.76, p.906-913, 1970.
66. MARTÍNEZ-FRIAS, M.L., BERMEJO, E., SÁNCHEZ OTERO, T., URIOSTE, M., MORENA, V. & CRUZ, E. - Sclerocornea, hypertelorism, syndactyly, and ambiguous genitalia. *Am J Med Genet*, v.49, p.195-197, 1994.

67. MAYDEN, K.L., TORTORA, M., BERKOWITZ, R., BRACKEN, M. & HOBBS, J. - Orbital diameters: a new parameter for prenatal diagnosis and dating. *Am J Obstet Gynecol*, v.144, p.289-297, 1982.
68. MCUSICK, V.A. - *Mendelian Inheritance in Man, catalog of autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked phenotypes*, Tenth edition, The John Hopkins University Press, 1992.
69. MEDINA-ESCOBEDO, G., REYS-MUJICA, M. & ARTEAGA-MARTINEZ, M. - Ectopia Cordis: Autopsy findings in four cases. *Pediatr.Pathol*, V.11, P.85-95, 1992. *apud* Reyes-Mugica, M. - Pentalogy of Cantrell, ectopia cordis, and frontonasal dysplasia. *Am J Med Genet*, v.44, p.540, 1992.
70. MEINECKE, P. & BLUNCK, W. - Frontonasal dysplasia, congenital heart defect, and short stature: a further observation. *J Med Genet*, v.26, p.408-409, 1989.
71. MEINECKE, P. & PEPPER, M. - Intrauterine growth retardation, mild frontonasal dysplasia, phocomelic upper limbs with absent thumbs. *Genet Couns*, v.3, p.53-56, 1991.
72. MOFFAT, S.M., POSNICK, J.C., PRON, G.E. & ARMSTRONG, D.C. - Frontonasal and craniofrontonasal dysplasia: Preoperative quantitative description of the cranio-orbito-zigomatic region based on computed and conventional tomography. *Cleft Palate Craniofac J*, v.31, p.97-105, 1994.
73. MOORE, K.L. - *Embriologia Clínica*. Guanabara Koogan, 4ª. edição, 355p.,1990.
74. MOORE, M.H., DAVID, D.J. & COOTER, R.D. - Hairline indicators of craniofacial clefts. *Plast Reconstr Surg*, v.82, p.589-593, 1988.

75. MORENO FUENMAYOR, H. - The spectrum of frontonasal dysplasia in an inbred pedigree. *Clin Genet*, v.17, p.137-142, 1980.
76. NAGAWA, A.M. - Frontonasal dysplasia, lipoma of the corpus callosum and tetralogy of Fallot. *Clin Genet*, v.44, p.95-97, 1993.
77. NAIDICH, T.P., OSBORN, R.E., BAUER, B. & NAIDICH, M.J. - Median cleft face syndrome: MR and CT data from 11 children. *J Comp Assist Tomogr*, v.12, p.57-64, 1988.
78. OPITZ, J.M. - The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr*, v.101, p.805-809, 1982.
79. PAI, G.S., LEVKOFF, A.H. & LEITHISIER JR., R.E. - Median cleft of the upper lip associated with lipomas of the central nervous system and cutaneous polyps. *Am J Med Genet*, v.26, p.921-924, 1987.
80. PASCUAL-CASTROVIEJO, I., PASCUAL-PASCUAL, S.I. & PÉREZ-HIGUERAS, A. - Fronto-nasal dysplasia and lipoma of the corpus callosum. *Eur J Pediatr*, v.144, p.66-71, 1985.
81. POHLMANN, E.H. - Die embryonale metamorphose der physiognomie und der mundhole des katzenkopfes. *Morphol. Jahrb. Leipzig*, v.41, p.617, 1910. *apud* GOLLOP, T.R. *Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal*. São Paulo:USP, 112p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 1981.
82. 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, v.45, resumo A59, 1989.

83. RAPOSO-DO-AMARAL, C.M., VALENTE, D., MACHADO, N.C., PEREIRA, J.F., ROMÁN, I.A. & YAMAMOTO, M. - Cirugía cráneo-facial. La posibilidad del uso de un sistema de computadores con análisis gráfico en la programación quirúrgica. *Cirurgia Plastica Ibero-Latinoamer.*, v.VI, p.59-64, 1980.
84. RAPOSO-DO-AMARAL, C.M. - Surgical treatment of orbital hyper-and hypotelorism. *Craniofacial Surgery, Proceedings of the First International Congress of the International Society of Cranio-Maxillo-Facial-Surgery*: Cannes-La Napoule, 1985.
85. REARDON, W., TEMPLE, I.K., JONES, B. & BARAITSER, M. - Frontonasal dysplasia or craniofrontonasal dysplasia and the Poland anomaly? *Clin Genet*, v.38, p.233-236, 1990.
86. REICH, E.W., WISHNICK, M.M., MCARTY, J.G. & COX, R.P. - A clinical investigation into the etiology of frontonasal dysplasia. *Am J Hum Genet*, v.33, p.88A, 1981.
87. REYES-MUGICA, M. - Pentalogy of Cantrell, ectopia cordis, and frontonasal dysplasia. *Am J Med Genet*, v.44, p.540, 1992.
88. 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. *Am J Med Genet*, v.20, p.631-638, 1985.
89. RICHIERI-COSTA, A., MONTAGNOLI, L. & KAMIYA, T.Y. - Autosomal recessive acro-fronto-facio-nasal dysostosis associated with genitourinary anomalies. *Am J Med Genet*, v.33, p.121-124, 1989.
90. ROARTY, J.D., PRON, G.E., SIEGEL-BARTELT, J., POSNICK, J.C. & BUNCIC, R. - Ocular manifestations of frontonasal dysplasia. *Plast Reconstr Surg*, v.39, p.25-30, 1994.

91. ROGATKO, A., PEREIRA, C.A.B. & FROTA-PESSOA, O. - A Bayesian Method for the estimation of penetrance: application to mandibulofacial and frontonasal dysostosis. *Am J Med Genet*, v.24, p.231-246, 1986.
92. ROSASCO, S.A. & MASA, J.L. - Frontonasal syndrome. *Brit J Plast Surg*, v.21, p.244-249, 1968.
93. ROUBICEK, M., SPRANGER, J. & WENDE, S. - Frontonasal dysplasia as an expression of holoprosencephaly. *Eur J Pediatr*, v.137, p.229-231, 1981.
94. SAUVEGRAIN, J. & NAHUN, H. - Hypertelorisme Essentiel. *J Radiol Électron*, v.43, p.528, 1962. *apud* COHEN, JR, M.M.; SEDANO, H.; GORLIN, R.J. & JIRÁSEK, J. Frontonasal dysplasia (median cleft face syndrome): Comments on etiology and pathogenesis. *Birth Defects:OAS, White Plains*, v.7, 1971.
95. SCHINZEL, A. - New and old syndromes. *Am J Med Genet*, v.32, p.318, 1989.
96. SEDANO, H.O., COHEN JR, M.M., JIRASEK, J. & GORLIN, R.J. - Frontonasal dysplasia. *J Pediatr*, v.76, p.906-913, 1970.
97. SEDANO, H.O. & GORLIN, R.J. - Frontonasal malformation as a field defect and in syndromic associations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 65, p.704-710, 1988.
98. SHEPARD, T.H. - Detection of human teratogenic agents. *J Pediatr.*, v.101, p.810-815, 1992.
99. SMITH, D.W. & COHEN, M.M. - Widow's pick scalp hair anomaly and its relation to ocular hypertelorism. *Lancet*, v.17, p.1127-1128, 1973.

100. SPRANGER, J.B.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*, v.100, p.160-165, 1982.
101. SPRANGER, J.W. - *Krainkeit, Syndrom, Sequenz. Monatsschr Kinderheilkd* 137:2-7, 1989 *apud* Jablonski, S. - Syndrome: le mot de jour. *Am J Med Genet*, v.39, p.342-346, 1991.
102. STARK, R.B. - The pathogenesis of harelip and cleft palate. *Plast Reconstr Surgery*, v. 13, p.20, 1954.
103. STARK, R.B. - The role of vascular deficiency in the production of congenital malformation. *Plast Reconstr Surg*, v.35, p.478-483, 1965.
104. STEVENSON, R.E. & HALL, J.G. - *Terminology*. In: STEVENSON, R.E., HALL, J.G. & GOODMAN, R.M. - Human malformations and related anomalies. Oxford Monographs on Medical Genetics n.27, v.1. Oxford University Press, Inc, 1993, 271p.
105. SUELDO, G. & FERNANDES, M.C. - Fronto-nasal dysostosis, callosal agenesis, crossed-fused ectopia, tibial hemimelia, and preaxial polydactyly of feet: severe expression of the acrocallosal syndrome? *Am. J. Med. Genet.*, v.46, p.355-357, 1993.
106. TASSINARI, M.S. & LONG, S.Y. - Normal and abnormal midfacial development in the cadmium-treated hamster. *Teratology*, v.25, p.101-113, 1982.
107. TEMPLE, I.K., BRUNNER, H., JONES, B., BURN, J. & BARAITSER, M. - Midline facial defects with ocular colobomata. *Am J Med Genet*, v.37, p.23-27, 1990.
108. TESSIER, P. - Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts.: *J Oral Maxillofac Surg*, v.4, p.69-92, 1976.

109. THOMPSON, M.W., McINNES, R.R. & WILLARD, H.F. - Genética Médica, quinta edição, Guanabara Koogan, 339p., 1993.
110. 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, p.89-96, 1986.
111. TORIELLO, H. - Response to new and old syndromes, by A. Schinzel. *Am J Med Genet*, v.32, p.319, 1989.
112. VAN DER MEULEN, J.C., MAZZOLA, R., VERMEY-KEERS, C., STRICKER, M. & PAPHAEEL, B. - A morphogenetic classification of craniofacial malformation. *Plast Reconstr Surg*, v.71, p.560-572, 1983.
113. VEAU, V. - Hasenscharten menschlicher keimlinge auf der stufe 21-23 mm SSL. *Anat. Embryol*, Berlin, v.108, p.459, 1938. *apud* GOLLOP, T.R. - *Estudo genético-clínico das disostoses mandibulofacial e frontofacionasal*. São Paulo:USP, 112p, Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Biociências da Universidade Estadual de São Paulo, 1981.
114. 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*, v.42, p.180-183, 1992.
115. VERMEIJ-KEERS, C., POELMANN, R.E., SMITS-VAN-PROOIJJE, A.E. & VAN DER MEULEN, J.C. - Hypertelorism and the median cleft face syndrome: an embriological analysis. *Ophthalmic Paediatr Genet*, v.4, p.97-105, 1984.

116. WARKANY, J., BOFINGER, M. & BENTON, C. - Median cleft face syndrome in half sisters. Dilemmas in genetic counseling. *Teratology*, v.8, p.273-286, 1973.
117. WEBSTER, J.P. & DEMING, E.G. - The surgical treatment of the bifid nose. *Plast Reconstr Surg*, v.6, p.1-37, 1950.
118. WILROY, JR., R.S. - *Median cleft face syndrome*. In Buyse, M.L. - *Birth Defects Encyclopedia*. Blackwell Scientific Publications, Inc, 1990.
119. YOKOTA, A., MATSUKADO, Y., FUWA, I., MOROKI, K. & NAGAIHIRO, S. - Anterior basal encephalocele of the neonatal and infantile period. *Neurosurgery*, 1986, v.16, p.468-478, 1986. *apud* GRUBBEN, C., FRYNS, J.P., DE ZEGHER, F. & VAN DEN BERGHE, H. - Anterior basal encephalocele in the median cleft face syndrome. Comments on nosology and treatment. *Genet Couns*, v.38, p.103-109, 1990.