

Síndrome de Apert: Caso Clínico

Bernarda Sampaio¹, Susana Nunes¹, Eduardo Monteiro², Albina Silva¹, Almerinda Pereira¹

RESUMO

O Síndrome de Apert (SA) é uma doença genética, rara. Recém-nascido do sexo feminino, de termo, nasceu por parto eutócico, fruto de uma gestação vigiada e sem intercorrências. As ecografias pré-natais foram relatadas como “normais”. O exame objectivo revelou turribraquicefalia, occipital plano, acrocefalia, andar médio da face recuado, pavilhões auriculares de implantação baixa, hipertelorismo, exoftalmia, pirâmide nasal curta e larga, desvio inferior dos ângulos das comissuras labiais, mandíbula proeminente, fenda palatina no palato mole, úvula bífida e sindactilia completa dos pés e dos quatro dedos das mãos com polegares livres. Foi colocada a hipótese de SA. Enquanto não obtivermos correção do defeito molecular, a abordagem desta patologia é multidisciplinar. O tratamento deverá ser individualizado às características clínicas distintas do fenótipo do doente.

Nascer e Crescer 2009; 18(2): 89-92

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Apert (Acrocefalo-sindactilia tipo 1) é uma doença genética rara, descrita pela primeira vez em 1906^(1,2). A sua incidência é de 1 para 160.000 nascimentos⁽³⁾, sendo responsável por 4,5% de todas as craniossinostoses^(1,4,5). Apesar da transmissão autosómica dominante, 98% das situações surgem por mutações espontâneas (sendo a frequência mais elevada nos casos em que a idade paterna é mais avançada)^(1,6,7). O diagnóstico é efectuado essencialmente no período neonatal pela observação da tríade, craniossinostose, alterações cranio-faciais e sindactilia das mãos ou pés^(1,6).

Face à raridade desta patologia, apresentamos o seguinte caso clínico, para reforçar a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para uma correcta orientação terapêutica.

CASO CLÍNICO

Recém-nascido do sexo feminino, de termo, filha de pais jovens (Mãe com 29 anos, Pai com 27 anos), saudáveis e não consanguíneos. A gestação foi vigiada, sem intercorrências e com serologias maternas: Toxoplasmose IgM (-) IgG (+), Rubéola IgM (-), VDRL (-), Atg HBs (-), anti HIV (-). As ecografias pré-natais foram relatadas como “normais”. Parto eutócico às 38 semanas e 5 dias. Índice de Apgar de 9 ao primeiro minuto e de 10 ao quinto e décimo minutos. Somatometria adequada à idade gestacional: peso: 3050g (P25), comprimento: 48cm (P25) e perímetro cefálico: 33,5cm (P10-25). O exame objectivo revelou turribraquicefalia, occipital plano, acrocefalia, andar médio da face recuado, pavilhões auriculares de implantação baixa, hipertelorismo, exoftalmia, pirâmide nasal curta e larga, desvio inferior dos ângulos das comissuras labiais, mandíbula proeminente, fenda palatina no palato mole, úvula bífida e sindactilia completa dos pés e dos quatro dedos das mãos com polegares livres (Figura 1 e 2). Foi colocada a hipótese de Síndrome de Apert. A radiografia do crânio revelou fusão das suturas coronais, turribraquicefalia, hipertelorismo e hipoplasia maxilar (Figura 3). A radiografia das mãos e dos pés mostrou sindactilia membranosa.

A tomografia axial computadorizada (TAC) crânio-encefálica confirmou os achados radiológicos.

A ecografia abdominal e cardíaca não evidenciaram alterações. A criança teve alta aos 3 dias de vida e foi orientada para as Consultas de Pediatria Geral, Cirurgia Plástica, Genética Médica, Neurocirurgia, Oftalmologia, Otorrinolaringologia.

Foi observada por Neurocirurgia que manteve atitude conservadora face à evolução favorável do perímetro cefálico.

Iniciou correcção cirúrgica da sindactilia aos 21 meses (Figura 4). Aos 2 anos teve diagnóstico de miopia do olho direito (- 4,00 dioptrias). Exame audiológico normal. Crescimento estatura-ponderal adequado.

Actualmente com 3 anos (Figura 5), apresenta um atraso do desenvolvimento psico-motor condicionado pela sua limitação física apesar da correcção da sindactilia, nas vertentes da motricidade fina e comportamento e adaptação social. Na motricidade fina: pega em objectos grosseiramente, não constrói torres de cubos, nem imita a cruz, tem limitação na oposição do polegar e no comportamento e adaptação social: não come com colher e garfo, nem se despe. Na motricidade grosseira não apresenta limitações (sobe escadas alternadamente, desce com os pés no mesmo degrau, tem equilíbrio momentâneo num pé). Na linguagem tem pouco vocabulário, diz o primeiro nome e faz frases com 4 palavras. Encontra-se actualmente em Consultas de Terapia da Fala e Ocupacional.

DISCUSSÃO

Ao longo das últimas décadas inúmeros estudos foram efectuados com o intuito de prevenir e tratar as alterações

¹ Serviço de Pediatria do H de São Marcos

² Serviço de Cirurgia Plástica do H de São Marcos



Figura 1 - Turribráquicefalia, acrocefalia, andar médio da face recuado, pavilhões auriculares de implantação baixa, hipertelorismo, exoftalmia, pirâmide nasal curta e larga, extremidades dos lábios desviadas inferiormente, mandíbula proeminente e sindactilia completa dos 4 dedos das mãos com polegares livres



Figura 2 - Sindactilia dos pés

genéticas, no entanto os síndromes poli-malformativos constituem uma importante causa de morbilidade. Mesmo conhecendo-se o modo de transmissão, muitos ocorrem esporadicamente, o que torna a sua erradicação impossível, tornando-se portanto necessário o conhecimento máximo destas situações⁽⁷⁾.

O defeito genético advém de mutações missense no gene do receptor dois do factor de crescimento do fibroblasto, (FGFR2) mapeado no cromossoma dez^(1,5,8). Pensa-se que estas mutações causem uma resposta exagerada dos androgénios nas epífises, ocasionando uma fusão epifisária precoce e as alterações esqueléticas que o caracterizam^(2,6). Foram encontradas duas mutações, a Pro253Arg e a Ser252Trp com expressões fenotípicas distintas, sendo a sindactilia mais pronunciada na primeira e as alterações craniofaciais mais marcadas na segunda^(1,5).

As características clínicas que caracterizam este síndrome são várias, nomeadamente a fusão precoce da sutura coronal, acarretando o aspecto de turribráquicefalia com achatamento do occipital e proeminência da frente. As fontanelas encerram tardiamente e o andar médio da face é recuado. Os pavilhões auricula-



Figura 3 - Fusão das suturas coronais, turribráquicefalia, hipertelorismo e hipoplasia maxilar

res são de implantação baixa, por vezes existindo défice auditivo. Hipertelorismo, proptose, exoftalmia, estrabismo, ambliopia e atrofia óptica são as manifestações oculares mais frequentes^(1,6,9). A pirâmide nasal é larga e curta, podendo por vezes estar presente a estenose ou a atresia das coanas. Em 40% dos doentes verifica-se algum compromisso das vias aéreas o que pode originar apneia de sono e problemas anestésicos^(1,6). A mandíbula é proeminente, há desvio inferior dos ângulos das comissuras labiais, o palato é arqueado e a úvula é bífida. Poderá ocor-

rer dentição supranumerária, má oclusão e atraso na dentição^(1,6,9). Sindactilia membranosa ou óssea, incompleta ou completa das mãos ou pés é um achado frequente. Algumas das características clínicas supracitadas estão presentes na nossa doente, no entanto a inexistência de compromisso das vias aéreas é uma mais-valia para o seu prognóstico. As alterações do sistema nervoso central são vastas; ventriculomegalia, agenesia do corpo caloso, malformações das estruturas límbicas e do feixe piramidal. Em situações de aumento súbito da pressão

intracraniana, poderá surgir edema da papila e atrofia óptica com défice visual consequente⁽¹⁾. Um número significativo de doentes apresenta quociente de inteligência (QI) dois desvios padrões abaixo da média⁽⁹⁾, no entanto estão descritos casos de doentes com QI normal. Pensa-se que o atraso mental, esteja directamente relacionado com a presença de malformações cerebrais⁽¹⁾. A nossa doente não apresenta malformações cerebrais e até ao momento apresenta um atraso do desenvolvimento psico-motor, no entanto não podemos ainda estabelecer um QI. As limitações da motricidade fina e do comportamento social que a mesma apresenta estão relacionadas com a patologia a si inerente. As lesões cutâneas características são a hiperhidrose, as lesões acneiformes, a hipopigmentação e a hiperqueratose plantar⁽¹⁾. As lesões dermatológicas não estão presentes no caso relatado. Malformações cardiovasculares (defeitos do septo auricular, ventricular, estenose pulmonar, coarctação da aorta, dextrocardia, Tetralogia de Fallot), genito-urinárias (rím poliquístico, hidronefrose, útero bicórnio, atresia vaginal, clitoromegalia, criptorquidismo), gastro-intestinais (estenose pilórica, atresia esofágica, ânus imperfurado) e respiratórias (fístula traqueo-esofágica, aplasia pulmonar, ausência do lobo médio pulmonar) apresentam neste Síndrome a frequência 10%, 9,6%, 1,5% e 1,5%, respectivamente^(1,6). No caso descrito nenhuma destas malformações foi diagnosticada.

O atraso do crescimento é característico deste Síndrome, tornando-se este mais pronunciado na adolescência⁽⁴⁾.

O diagnóstico é primariamente clínico, comprovando-se a craniossinostose pela realização de radiografias craneanas. A TAC ou ressonância magnética raquidiana cerebrais evidenciam a existência de malformações cerebrais. A realização de radiografias da coluna, das mãos e dos pés comprovam a existência de outras malformações. Será necessário excluir a existência de malformações cardíacas, genito-urinárias, gastro-intestinais e respiratórias através de exames adequados⁽¹⁾. Uma avaliação do défice cognitivo e da condução neurossensorial deverão ser realizadas⁽¹⁰⁾.



Figura 4 - Correção cirúrgica da sindactilia



Figura 5 - Aspecto actual da doente

O tratamento médico baseia-se na prevenção das infecções e no tratamento das complicações. O aconselhamento psicológico e genético é imprescindível.

O tratamento cirúrgico das malformações craniofaciais poderá iniciar-se aos três meses de idade, no entanto sendo necessárias reconstruções seriadas. Por vezes, será necessário realizar derivações ventriculo-peritoneais para diminuir a pressão intracraniana. A reparação cirúrgica da sindactilia é efectuada para melhorar a capacidade funcional. Enquanto o defeito genético não puder ser corrigido, estes doentes dependerão de uma abordagem multidisciplinar^(1,6). O tratamento deverá ser individualizado de acordo com as características fenotípicas presentes⁽⁷⁾. No caso supracitado foi efectuada a reparação cirúrgica da sindactilia, que é realizada seriadamente e optou-se por uma abordagem mais conservadora relativamente à craniossinostose, tendo-se decidido intervir cirurgicamente apenas se ocorrerem sinais ou sintomas de aumento da pressão intracraniana, dado a doente apresentar uma evolução favorável do perímetro cefálico.

O prognóstico depende essencialmente das malformações cerebrais associadas, estando as do septo pelúcido directamente relacionadas com uma diminuição no QI. O ambiente familiar em que a criança se enquadra é outro factor determinante da capacidade intelectual, apresentando as institucionalizadas um QI três vezes inferior⁽¹⁾.

Na inexistência de história familiar, o diagnóstico pré-natal é dificilmente efectuado por ecografia fetal⁽⁸⁾. Várias são as alterações ecográficas inespecíficas durante a gestação que levam ao diagnóstico de Síndrome de Apert, nomeadamente ventriculomegalia, agenesia do corpo caloso e anomalias cardíacas, contudo, à excepção da ventriculomegalia, as restantes apenas são visíveis a partir do segundo trimestre de gestação. A turricefalia e o hipertelorismo, típicos deste Síndrome invulgarmente são observados no segundo trimestre de gestação tornando-se evidentes apenas no terceiro trimestre. A avaliação pormenorizada das mãos

não consta do protocolo de avaliação ecográfica pré-natal, no entanto há uma descrição de identificação da sindactilia às 17 semanas, num feto com história familiar desta patologia. Quintero-Rivera recomenda que após observação de ventriculomegalia ou agenesia do corpo caloso, seja realizada uma amniocentese e se o cariótipo não revelar alterações, se deva efectuar estudo molecular para o Síndrome de Apert⁽¹¹⁾.

A correcta orientação deste doente através de uma abordagem multidisciplinar permitiu a identificação de todas as malformações subjacentes à sua patologia e consequentemente a prevenção das complicações associadas, proporcionando assim um melhor prognóstico.

APERT SYNDROME: CASE REPORT

ABSTRACT

Apert syndrome is a rare genetic disorder. A term female newborn was born by a eutocic delivery of an uncomplicated pregnancy. The prenatal ultrasound was reported as normal. On examination the girl's skull appeared turribrachycephaly with a flat occiput. She also presented retruded midface, low-set ears, exophthalmia, slight hypertelorism, short broad nose, prominent mandible, down-turned corners, cleft palate, bifid uvula and symmetric syndactyly of the fourth digits of the hands and all the toes of the feet. A provisional diagnosis of Apert's Syndrome was established. Until there is a means to correct the molecular defect, management must rely on a strong multidisciplinary approach. Treatment should be tailored to each individual patient's needs.

Nascer e Crescer 2009; 18(2): 89-92

BIBLIOGRAFIA

1. E-medicine [homepage on the Internet] Harold Chen. Apert Syndrome in emedicine, [updated 2007 November 17; cited 2008 Mar 11]. Acessível em: <http://www.emedicine.com/ped/topic122.htm>

2. Mukhopadhyay AK, Mukherjee D. Apert's Syndrome. *Indian J Dermat; Vener and Lep* 2004; 70 (2):105-107.
3. Erlanger Health System. Craniofacial dysostosis. *Tennessee Craniofacial Center* 1997; 1 (800) 418-3223.
4. Hosalkar HS, Shah HH, Gujar PP, Chaudhari AA. Images in Medicine: Apert's Syndrome. *Journal of Postgraduate Medicine* 2000; 46(2):129.
5. Ibrahim OA, Chiu ES, MaCarthy JG, Mohammadi M. Understanding the Molecular basis of Apert Syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 264-269.
6. DeGiovanni CV, Jong C, Woollons A. What Syndrome is this?. *Ped Dermat* 2007; 24(2):186-188.
7. Verma S, Draznin M. Apert Syndrome. *Dermatology Online Journal* . 11 (1):15.
8. Kiliç I, Baykara Y, Semerci N, Ergin H, Tufan NLS. Apert Syndrome. *Turk J Med Sci* 2004; 45:405-408.
9. Freiman A, Tessler O, Barankin B. Apert Syndrome: Case report. *International Journal of Dermatology* 2006; 45:1341-1343.
10. Ciasca SM, Araujo AP, Simão ANP, Capellini SA, Chiaratti PS, Camargo EE *et al*. Neuropsychological and Phonological Evaluation in the Apert's Syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(2-B): 342-346.
11. Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, Levine D, Benson C, Mulliken J *et al*. Apert Syndrome: what prenatal radiographic findings should prompt its consideration? *Prenatal Diagnosis* 2006 (In press) disponível em www.interscience.wiley.com DOI: 10.1002/pd.1539.

CORRESPONDÊNCIA

Bernarda Sampaio
Rua Bartolomeu Velho nº 759
Bloco 3B 3ºB 4150 - Porto
E-mail: Mbernarda@sapo.pt
Telefone: 965 312 222