

## **Síndrome de Apert: desafios do diagnóstico pré-natal ao tratamento com ênfase na base genética**

**Apert Syndrome: challenges from prenatal diagnosis to treatment with an emphasis on genetics**

**Síndrome de Apert: desafíos desde el diagnóstico prenatal hasta el tratamiento con énfasis en la genética**

Recebido: 10/03/2022 | Revisado: 18/03/2022 | Aceito: 19/03/2022 | Publicado: 26/03/2022

### **João Victor Carvalho da Paz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1079>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [victor.heiwa12@gmail.com](mailto:victor.heiwa12@gmail.com)

### **Luanna Oliveira Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-3750>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [luanna.oliveiraa@hotmail.com](mailto:luanna.oliveiraa@hotmail.com)

### **Francisco Airton Veras de Araújo Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3461-3860>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [airtonverasjunior@hotmail.com](mailto:airtonverasjunior@hotmail.com)

### **Letícia Castro Freire**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1658-507X>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [leticia.cfreire@outlook.com](mailto:leticia.cfreire@outlook.com)

### **Julia Gomes Marques**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4410-3357>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [juliagmarques@hotmail.com](mailto:juliagmarques@hotmail.com)

### **Milena Dara Farias de Jesus Neves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2140-7841>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [milenadneves@yahoo.com.br](mailto:milenadneves@yahoo.com.br)

### **Vinícius Santos Mendes Restier**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-7664>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [v.mendes.restier@outlook.com](mailto:v.mendes.restier@outlook.com)

### **Igor Penha Paz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1145-705X>  
Universidade Federal do Pará, Brasil  
E-mail: [igor.penhapaz@hotmail.com](mailto:igor.penhapaz@hotmail.com)

### **Ana Paula Beatriz Mendes Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3040-1804>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [anna\\_paula\\_beatriz@hotmail.com](mailto:anna_paula_beatriz@hotmail.com)

### **Daniel Meira Nóbrega de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8384-3895>  
Universidade Federal da Paraíba, Brasil  
E-mail: [danielmrnobrega@gmail.com](mailto:danielmrnobrega@gmail.com)

### **Luís Carlos Machado e Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3794-2344>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [luisasilva@outlook.com](mailto:luisasilva@outlook.com)

### **Amanda Barcelos Simili**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7639-3216>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [amandasimili@gmail.com](mailto:amandasimili@gmail.com)

### **Beatriz de Sá Mota**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3506-7005>  
Universidade CEUMA, Brasil  
E-mail: [beatriz\\_desamota@hotmail.com](mailto:beatriz_desamota@hotmail.com)

**Renata Bezerra Ferraz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5060-4721>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [renataferraz4631@gmail.com](mailto:renataferraz4631@gmail.com)

**Camila Melo de Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3952-7398>

Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis, Brasil

E-mail: [Milamelof@gmail.com](mailto:Milamelof@gmail.com)

## Resumo

**Introdução:** A síndrome de Apert é uma condição congênita rara caracterizada por estenose craniofacial associada à sindactilia das mãos e pés. Seu manejo deve ser precoce e multidisciplinar. Quase todos os indivíduos afetados têm craniossinostose coronal, e a maioria também tem envolvimento das suturas sagital e lambdóide. **Metodologia:** A plataforma de busca nos seguintes sites: SciELO, Brazilian Journal of Neurosurgery, Arquivos Ciência Saúde, Jornal americano de neurocirurgia, PUBLAB e o PUBMED. Os descritores foram: “Apert syndrome”; “Craniosynostosis”; “Fronto-orbital advancement” e “Hydrocephalus”. **Resultado e Discussão:** O terço médio da face na síndrome de Apert é subdesenvolvido e retruído; um subconjunto de indivíduos afetados tem fenda palatina. A mão na síndrome de Apert sempre inclui a fusão dos três dedos médios; o polegar e o quinto dedo às vezes também estão envolvidos. A sua gravidade reside na coexistência de várias malformações com risco de hipertensão intracraniana crônica responsável pela cegueira e debilidade mental. A obstrução multinível das vias aéreas pode estar presente e pode ser devido ao estreitamento das passagens nasais, obstrução das vias aéreas com base na língua e/ou anomalias traqueais. A ventriculomegalia não progressiva está presente na maioria dos indivíduos, com um pequeno subconjunto com hidrocefalia verdadeira. Uma minoria de indivíduos afetados apresenta anormalidades cardíacas estruturais, malformações gastrointestinais verdadeiras e anomalias do trato geniturinário. **Conclusão:** A síndrome de Apert é uma das doenças craniofaciais mais graves distúrbios. A maioria exigirá uma cirurgia de abóbada craniana intervenção, e muitos exigirão mais de uma. A necessidade para um avanço facial médio também é muito prevalente.

**Palavras-chave:** Síndrome de Apert; Craniossinostose; Avanço fronto-orbital; Hidrocefalia.

## Abstract

**Introduction:** The perfect definition is a definition of rare feet. Its management should be early and multidisciplinary. Almost all bones are stoid and have sagitted skulls and also coronal sagitoids. **Methodology:** The search platform on the following sites: SciELO, Brazilian Journal of Neurosurgery, Arquivos Ciência Saúde, American Journal of Neurosurgery, PUBLAB and PUBMED. The descriptors were: “Apert syndrome”; “Craniosynostosis”; “Fronto-orbital advancement” e and “Hydrocephalus”. **Outcome and Discussion:** The middle third of the face in Apert syndrome is underdeveloped and retruded; evaluation subset has a palatal. The hand in Apert syndrome always includes fusion of the three middle fingers; contact and the fifth finger are also sometimes involved. Its severity lies in the coexistence of several malformations with risk of chronic intracranial hypertension responsible for blindness and mental weakness. Multiple airway obstruction may be present and may be due to narrowing of the nasal passages, tongue-based airway obstruction, and/or tracheal abnormalities. Nonprogressive ventriculomegaly is present in most true sets, with a small subset having hydrocephalus. A genetic alteration genitourinary tract alterations, true gastrointestinal malformations and genitourinary tract anomalies. **Conclusion:** Apert syndrome is one of the most serious craniofacial disorders. Most need a cranial vault surgery intervention, and many more need surgery. The need for average facial advancement is also very prevalent.

**Keywords:** Apert syndrome; Craniosynostosis; Fronto-orbital advancement; Hydrocephalus.

## Resumen

**Introducción:** La definición perfecta es una definición de pies raros. Su manejo debe ser temprano y multidisciplinario. Casi todos los huesos son estoides y tienen cráneos sagitados y también sagitoides coronales. **Metodología:** La plataforma de búsqueda en los siguientes sitios: SciELO, Brazilian Journal of Neurosurgery, Arquivos Ciência Saúde, American Journal of Neurosurgery, PUBLAB y PUBMED. Los descriptores fueron: “Apert syndrome”; “Craniosynostosis”; “Fronto-orbital advancement” e “Hydrocephalus”. **Resultado y discusión:** el tercio medio de la cara en el síndrome de Apert está subdesarrollado y retraído; el subconjunto de evaluación tiene un paladar. La mano en el síndrome de Apert siempre incluye la fusión de los tres dedos medios; el contacto y el quinto dedo también están a veces involucrados. Su gravedad radica en la coexistencia de varias malformaciones con riesgo de hipertensión intracranial crónica responsable de ceguera y debilidad mental. La obstrucción de las vías respiratorias múltiples puede estar presente y puede deberse a un estrechamiento de las fosas nasales, obstrucción de las vías respiratorias en la base de la lengua y/o anomalías traqueales. La ventriculomegalia no progresiva está presente en la mayoría de los conjuntos verdaderos, con un pequeño subconjunto que tiene hidrocefalia. Una alteración genética alteraciones del tracto genitourinario, verdaderas malformaciones gastrointestinales y anomalías del tracto genitourinario. **Conclusión:** El síndrome de Apert es uno de los trastornos craneofaciales más graves. La mayoría necesita una intervención de cirugía de bóveda craneal y muchos más necesitan cirugía. La necesidad de un avance facial promedio también es muy frecuente.

**Palabras clave:** Síndrome de Apert; Craneosinostosis; Avance fronto-orbitario; Hidrocefalia.

## 1. Introdução

A síndrome de Apert é um distúrbio autossômico dominante raro que ocorre em 6 a 15 de 1 milhão de nascidos vivos e é responsável por 4,5% de todas as craniossinostose. Manifesta-se características dismórficas craniofaciais e de membros. Mutações no gene que codifica o receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR2) localizado no cromossomo 10 são responsáveis por quase todos os casos conhecidos. (Apert, 1906).

A hipoplasia maxilar e a sinostose bicoronal são dois defeitos craniofaciais perceptíveis, que causam uma testa e face média planas e recuadas. Além disso, hipertelorismo e exorbitismo, orelhas de implantação baixa, estrutura nasal achatada e fenda palatina também podem ser encontrados. Estrabismo e perda auditiva são frequentes. A sindactilia é um aspecto característico da síndrome de Apert, pois permite o diagnóstico diferencial com outras síndromes de craniossinostose. Anormalidades cardiovasculares, neurológicas e geniturinárias podem estar presentes. (Apert, 1906 & Denis, 1997).

A síndrome de Apert é uma acrocefalossindactilia que faz parte das estenoses craniofaciais relacionadas ao fechamento precoce das suturas cranianas e alterações da face. Descrita pela primeira vez em 1906 por Apert et al., esta síndrome inclui o dismorfismo craniofacial, caracterizado por braquicefalia e telorbitismo, associado a sindactilias ósseas e/ou membranares das mãos e pés. França e 15/100.000 nascimentos nos EUA) acometendo preferencialmente indivíduos de raça branca, asiática ou afro-americana, sem predominância de gênero. A sua gravidade reside na coexistência de várias malformações com um lote significativo de danos estéticos e risco de hipertensão intracraniana crônica (HTIC) que requer tratamento precoce desde tenra idade. (Muller, 1997).

Dado o impacto que pode ter ao longo da infância e da vida adulta, o manejo pré-natal e perinatal torna-se um desafio. Portanto, é fundamental proceder a uma investigação completa desde o momento em que a primeira anomalia é detectada, a fim de fazer um diagnóstico precoce e oferecer aos pais o aconselhamento adequado. (Melissa, 1999).

## 2. Metodologia

Estudo do tipo revisão sistemática da literatura. Os critérios de inclusão foram: pesquisa em humanos, estudos clínicos, prospectivos e estudos com foco nos aspectos clínicos e evolutivos da classificação e do tratamento para hidrocefalia pediátrica. Não houve restrição quanto ao ano de publicação. Não foram incluídos estudos retrospectivos, estudos de revisão, resumos para congresso. Os idiomas considerados foram inglês, português e espanhol.

A plataforma de busca nos seguintes sites: SciELO, Google acadêmico, Brazilian Journal of Neurosurgery, Arquivos Ciência Saúde, Jornal americano de neurocirurgia, PUBLAB e o PUBMED. Os descritores foram: “Apert syndrome”; “Craniosynostosis”; “Fronto-orbital advancement” e “Hydrocephalus”.

Inicialmente foi realizada a leitura de todos os títulos e resumos por dois avaliadores de forma independente. Após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados os artigos para a leitura completa. A extração de dados dos artigos consistiu em identificar o ano da publicação, o desenho do estudo, objetivo, escores utilizado, variáveis estudadas e principal resultado.

### Quadro 1. Estratégia de busca para o estudo.

(((("Apert syndrome" [All Fields]" Craniosynostosis"[All Fields]) " Fronto-orbital advancement "[All Fields]) AND " Hydrocephalus "[All Fields]) "
--

Fonte: Autores.

### 3. Resultado

Síndromes de craniossinostose, incluindo Crouzon, Pfeiffer, Carpenter e Saethre-Chotzen. Todas as síndromes de craniossinostose podem ser causadas por mutações no gene FGFR2, exceto a síndrome de Carpenter (que está associada a mutações em RAB23 (proteína associada a Ras)), e podem ter manifestações clínicas semelhantes. Na síndrome de Crouzon, a deformidade facial é geralmente mais leve do que a presente na síndrome de Apert, e os defeitos das mãos e dos pés não são típicos. (Cohen & Kreiborg, 1993).

A síndrome de Pfeiffer é frequentemente associada a anormalidades esqueléticas (por exemplo, sinostose radioumeral do cotovelo), sistema nervoso central (por exemplo, hidrocefalia) e gastrointestinais (por exemplo, ânus imperfurado). (Andreou, 2006).

**Quadro 2.** Malformações cerebrais estruturais na síndrome de Apert incluem o seguinte (Cohen & Kreiborg 1990).

Anormalidades do corpo caloso	(23%)
Ausência de septo pelúcido	(17%)
Malformação de Chiari I e/ou tonsilas cerebelares baixas	(17%)
Cisto aracnóide da fossa posterior	(7%)
<b>Nota:</b> Apenas 2% dos indivíduos com síndrome de Apert apresentaram hérnia tonsilar crônica, que está presente em 73% daqueles com síndrome de Crouzon.	

Fonte: (Cohen & Kreiborg 1993).

A sindactilia pode estar presente nas síndromes de Pfeiffer e Saethre-Chotzen, mas geralmente são parciais, ao contrário da síndrome de Apert. De fato, a sindactilia é um aspecto característico da síndrome de Apert e pode ser muito útil para a distinção das outras síndromes de craniossinostose, pois geralmente é complexa, com os dedos indicador, médio, anelar e quinto compartilhando osso fundido (mãos de luva). Isso também pode estar presente nos pés. (Andreou, 2006).

O diagnóstico da síndrome de Apert é estabelecido em um probando com características clínicas clássicas (craniossinostose multissutura, retrusão do terço médio da face e sindactilia) e/ou pela identificação de uma variante patogênica heterozigótica no (FGFR2) por testes genéticos moleculares E características fenotípicas compatíveis com a síndrome de Apert. (Cohen, 1990).

Cardiovascular. Aproximadamente 10% dos indivíduos com síndrome de Apert apresentam anormalidades cardíacas estruturais. As malformações mais comuns incluem defeito do septo ventricular e sobreposição da aorta; algumas crianças com cardiopatia congênita complexa foram relatadas. Crianças com cardiopatia congênita complexa correm maior risco de morte precoce em comparação com crianças com coração estruturalmente normal (Cohen & Kreiborg 1993).

Problemas gastrointestinais. Dificuldades de alimentação podem ocorrer na síndrome de Apert por várias razões e podem exigir a colocação de uma sonda nasogástrica ou gástrica. Hibberd et al, (2016). A estenose esofágica distal também foi relatada Pelz et al, (1994). Outras malformações gastrointestinais relatadas na síndrome de Apert incluem o seguinte:

- Estenose pilórica
- Atresia esofágica
- Ânus ectópico

Alterações geniturinário, as anomalias do trato geniturinário são identificadas em 9,6% das crianças com síndrome de Apert, mais comumente hidronefrose ou criptorquidia. Andreou et al (2006). Uma criança com síndrome de Apert devido a uma variante patogênica do FGFR2 da linhagem germinativa teve um carcinoma urotelial papilífero de bexiga de baixo grau, mas nenhuma variante somática do FGFR3 detectada (que pode estar associada a esse tipo de câncer). Como um único caso foi relatado, não está claro se isso faz parte do fenótipo da síndrome de Apert. (Cohen & Kreiborg 1993)

Alterações da pele. A hiperidrose é uma característica consistente da síndrome de Apert. Os adultos afetados geralmente desenvolvem pele oleosa na adolescência e extensas lesões acneiformes, incluindo na face, tórax, costas e braços. Alguns indivíduos afetados desenvolvem enrugamento excessivo da pele da testa (Cohen & Kreiborg 1995). A distrofia ungueal também é comum (Bissacotti et al, 2016).

Tratamento das manifestações:

O manejo por uma equipe craniofacial é o ideal. Em geral, as craniossinostose multissuturais devem ser reparadas cirurgicamente no primeiro ano de vida; a cirurgia da mandíbula para avançar o terço médio da face geralmente ocorre na infância e adolescência. O tratamento do estrabismo deve ser realizado por um oftalmologista com experiência em alinhamento ocular em crianças com craniossinostose. Aparelhos auditivos podem ser necessários para perda auditiva. Se houver obstrução das vias aéreas, medidas de temporização podem ser necessárias. O tratamento da apnéia do sono por intervenção cirúrgica e/ou oxigênio suplementar via cânula nasal pode ser necessário. O tipo e o momento do reparo cirúrgico da sindactilia dependem da presença de sindactilia do polegar e da extensão da deficiência de tecidos moles. Serviços de intervenção precoce para anormalidades da fala e atraso no desenvolvimento devem ser iniciados. O tratamento padrão de defeitos cardíacos congênitos, má rotação, criptorquidia em homens, hidronefrose, acne e escoliose devem ser instituídas quando apropriado. (Hibberd, 2016).

Prevenção de complicações secundárias:

O tratamento cirúrgico oportuno da craniossinostose pode prevenir o aumento da pressão intracraniana que pode levar a papiledema e comprometimento cognitivo; lubrificantes oculares para prevenir ceratopatia de exposição e cicatrizes na córnea; avaliação anestésica antes de qualquer intervenção cirúrgica para prevenir complicações respiratórias perioperatórias; precauções de coluna e consulta com um cirurgião de coluna para prevenir lesão medular e sequelas neurológicas em pessoas com anomalias da coluna cervical. A avaliação clínica da alimentação e/ou o estudo videofluoroscópico da deglutição são necessários para determinar se as precauções são necessárias para prevenir pneumonia por aspiração e doença pulmonar crônica subsequente. (Hibberd, 2016).

**Quadro 3.** Prevenção de Manifestações Secundárias em Indivíduos com Síndrome de Apert.

Manifestação/Preocupação	Prevenção	Considerações/Outras
<b>Papiledema / comprometimento cognitivo</b>	Tratamento cirúrgico oportuno de craniossinostose	Monitoramento das superfícies dos olhos, alinhamento dos olhos e visão recomendados para prevenir e reduzir a perda visual
<b>Ceratopatia de exposição e cicatrização da córnea devido a proptose ocular</b>	Lubrificantes oculares	
<b>Complicações respiratórias perioperatórias</b>	A avaliação da anestesia antes de qualquer intervenção cirúrgica para aqueles com potenciais desafios das vias aéreas pode melhorar a comunicação e os resultados.	Riscos relacionados à anestesia são maiores em indivíduos com síndrome de Apert.
<b>Pneumonia aspirativa com doença pulmonar crônica subsequente</b>	Precauções de aspiração (por exemplo, alimentos engrossados, limitando a ingestão oral)	A avaliação clínica da alimentação e/ou o estudo videofluoroscópico da deglutição podem ajudar a determinar o risco de aspiração.
<b>Lesão medular e sequelas neurológicas</b>	Vigilância quanto aos cuidados com a coluna  A consulta com o cirurgião de coluna orientará as precauções e o posicionamento antes da cirurgia e da anestesia.	Naqueles com anomalias da coluna cervical
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obstrução mais comum das vias aéreas superiores (6,1%) (Barnett et al, 2011).</li> <li>2. Embora a obstrução das vias aéreas superiores seja a mais comum, complicações do trato respiratório inferior durante a anestesia também foram relatadas (Elwood et al, 2001).</li> </ol>		

Fonte: Bissacotti et al (2016).

Medição do perímetro cefálico e tamanho da fontanela e avaliação do aumento da pressão intracraniana em cada consulta na primeira infância; avaliação do progresso do desenvolvimento em cada visita; avaliação por uma equipe craniofacial regularmente na infância, infância e adolescência; atendimento odontológico a cada seis meses; avaliação para insuficiência velofaríngea após a emergência da linguagem; avaliação de distúrbios da fala, avaliação oftalmológica e avaliações audiológicas/otológicas pelo menos anualmente; avaliação para o desenvolvimento de escoliose anualmente na infância e adolescência. (Allam, 2011).

Para gestantes afetadas, o monitoramento de sinais e sintomas de piora da apneia obstrutiva do sono e avaliação da anestesia antes do início do trabalho de parto para identificar quaisquer anomalias multiníveis das vias aéreas ou anomalias vertebrais que resultariam em risco adicional com certos tipos de anestesia; pode ser necessária intubação com fibra óptica. (Cohen, 1992).

A síndrome de Apert é herdada de forma autossômica dominante. No entanto, a maioria dos indivíduos com síndrome de Apert tem o distúrbio como resultado de uma variante patogênica de novo do FGFR2. A idade paterna avançada mostrou estar associada a variantes patogênicas de novo para a síndrome de Apert. Indivíduos afetados têm 50% de chance de passar a variante patogênica para cada criança. O teste pré-natal para gestações de risco aumentado é possível se a variante patogênica tiver sido identificada na família. (Allam, 2011).

**Figura 1:** Fácies típica da síndrome de Apert.



Fonte: Benmiloud et al (2013).

**Figura 2:** Sindactilia de ambas as mãos e pés com polegar curto e largo e aparência volumosa dos dedos dos pés.



Fonte: Benmiloud et al (2013).

#### 4. Discussão

As anormalidades clínicas sugestivas da síndrome de Apert, também conhecida como acrocefalossindactilia tipo 1. É uma braquicefalia grave e particular pela persistência anormal de uma sutura metópica gigantesca associada a uma estenose grave. Este dismorfismo está presente desde o nascimento, dando um quadro clínico muito versátil que inclui malformações craniofaciais relacionadas à braquicefalia, achatamento do occipital, abaulamento frontal anterior e hipoplasia do assoalho médio da face com estreitamento dos compartimentos orbitários causando proptose e às vezes exorbitismo, proptose, hipertelorismo, ptose, nariz fino e pontudo, retrognatismo, hipoplasia das vias aéreas superiores. Está associada à sindactilia cutânea e/ou óssea de ambas as mãos e pés (aparência abafada das extremidades), falanges distais grandes do polegar e dedão do pé e polegar curto com clinodactilia radial. Essa fusão acomete principalmente o 2º, 3º e 4º dedos para diferenciá-la da síndrome de Crouzon. (Salazard, 2008 & Apert, 1906).

As manifestações oculares são muito frequentes e complexas. Estes são proptose, hipertelorismo e estrabismo. A função visual prejudicada é a complicação mais grave relacionada à ceratite de exposição, cicatrização da córnea, ambliopia ou atrofia óptica. Em nosso paciente, exoftalmia com lagoftalmo foram responsáveis por ceratite de exposição com presença de cavidades corneanas. Outras manifestações oftálmicas são descritas como disfunção do aparelho lacrimal, ausência de músculos extra-oculares, albinismo ocular, ceratocone, glaucoma congênito, catarata. (Khong, 2006 & Cohen, 1993).

A aparência característica dos olhos na síndrome de Apert é proeminente com fissuras palpebrais inclinadas para baixo. A proeminência dos olhos é tipicamente devido a uma combinação de craniossinostose bicoronal e desenvolvimento deficiente da maxila. (Benmiloud, 2013)

Anormalidades oculares primárias:

- Estrabismo (60%)
- Erro de refração (34%)
- Anisometropia (19%)

Anormalidades cardíacas e viscerais são encontradas em 9,6% dos casos Cohen et al (1993). Eles incluem comunicação interventricular, estenose aórtica, atresia coanal e esofágica, fístula traqueoesofágica, fístula anal e anormalidades geniturinárias (hipospádia, micropênis, mau posicionamento uterino). As anormalidades do sistema nervoso central incluem agenesia do corpo caloso, hipoplasia da substância branca e estruturas límbicas, deformidade da sela túrcica e hidrocefalia. O retardo mental é descrito após encefalopatia e hipoacusia. A hipertensão intracraniana crônica constitui o grande risco evolutivo. É uma hipertensão intracraniana crônica que evolui lentamente e insidiosamente leva à cegueira e debilidade. Outras anormalidades podem ser observadas, como hipopigmentação da pele e cabelos, lesões acneiformes difusas, malformações da trompa de Eustáquio e otite média recorrente responsável pela perda auditiva. (Huang, 2004).

Geneticamente, a síndrome de Apert é transmitida de forma autossômica dominante, mas existem casos esporádicos, o que sugere o papel de neomutações genéticas não hereditárias que seriam favorecidas por uma idade paterna elevada. Nesta síndrome, há uma ativação do receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR2) por mutação do gene que codifica seu receptor. Essas mutações estariam localizadas nos éxons 5 e 7 do gene codificado pela imunoglobulina de cadeia III. Isso resulta em um aumento no metabolismo ósseo e um distúrbio da síntese óssea. Dois tipos de mutações são descritos: S252w em 83% dos casos e P253r em 37% dos casos. A mutação S252w é mais comum em pacientes com fissura labial enquanto que com a mutação P253r o grau de sindactilia é mais grave. (Muller, 1997 & Tanimoto, 2004).

A evolução de uma criança com síndrome de Apert depende do ambiente familiar, do manejo precoce da craniossinostose e da presença ou ausência de malformações cerebrais. Esse manejo requer colaboração multidisciplinar para estabelecer um cronograma terapêutico que leve em consideração as diversas anomalias observadas. A prioridade é lutar contra a compressão do cérebro no recém-nascido e gerir problemas cardiorrespiratórios. O manejo da mão da síndrome de Apert é complexo, exigindo inúmeras intervenções com acompanhamento ao longo do crescimento. A neurocirurgia corretiva para cranioestenose deve ser realizada precocemente, por volta dos 3 meses de idade, a fim de interromper ou reduzir. As anomalias faciais geralmente requerem múltiplas cirurgias em diferentes idades da vida. No nosso caso, nenhuma intervenção na craniossinostose pôde ser realizada porque a criança consultou em idade tardia. (Salazard, 2008 & Yacubian-fernandes, 2004).

## 5. Conclusão

A síndrome de Apert é uma das doenças craniofaciais mais graves distúrbios, uma condição rara cujo diagnóstico clínico se baseia na associação de dismorfismo craniofacial e malformações de extremidades. A sua gravidade reside na coexistência de várias malformações com um lote significativo de danos estéticos e risco de hipertensão intracraniana crônica responsável pela cegueira e debilidade mental. A associação com anormalidades viscerais piora o prognóstico vital e funcional.

É necessário classificar cada caso em particular, dentro do universo heterogêneo dessas displasias, para que possamos alertar o clínico ou o cirurgião quanto ao prognóstico e as possíveis correções cirúrgicas, inclusive estéticas, visando o esclarecimento e uma melhor aceitação pelo paciente.



A maioria exigirá uma cirurgia de abóbada craniana intervenção, e muitos exigirão mais de 1. A necessidade para um avanço facial médio também é muito prevalente. A incidência de hidrocefalia e a exigência de um VP shunt – bem como hérnia tonsilar – são menos comuns do que em síndromes como Crouzon ou Pfeiffer.

A importância do ajuste social e de se manter para estes pacientes uma terapia ocupacional, associada às atividades físicas, terão duplo benefício, emocional e físico, retardando conseqüentemente as malformações maiores causadas pela sinostose. Assim, o cuidado precoce, paciente e de longo prazo é necessário para o desenvolvimento neurossensorial sem danos.

## Referências

- Denis, D., Conrath, J., & GENITORI, L. (1997). Exophtalmie, astigmatisme et strabisme dans les crânio-facio-sténoses: syndrome d'Apert et syndrome de Crouzon. *Ophthalmologie*, 11(1), 28-33.
- Apert, E. (1906). Del'acrocephalosyndactylie. *Bull Soc Med*, 23, 1310-1330.
- Melott, M. J. (1999). Apert syndrome: a case report and discussion. *Clinical eye and vision care*, 11(4), 215-220.
- Muller, U., Steinberger, D., & Kunze, S. Molecular genetics of craniosynostotic syndromes. *Gracfe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997; 235: 545-550.
- Salazard, B., & Casanova, D. (2008). A mão da síndrome de Apert: estratégia terapêutica. *Cirurgia da Mão*, 27, S115-S120.
- Khong, J. J., Anderson, P., Gray, T. L., Hammerton, M., Selva, D., & David, D. (2006). Ophthalmic findings in Apert's syndrome after craniofacial surgery: twenty-nine years' experience. *Ophthalmology*, 113(2), 347-352.
- Cohen Jr, M. M., & Kreiborg, S. (1993). Visceral anomalies in the Apert syndrome. *American journal of medical genetics*, 45(6), 758-760.
- Yacubian-Fernandes, A., Palhares, A., Giglio, A., Gabarra, R. C., Zanini, S., Portela, L., & Plese, J. P. P. (2004). Apert syndrome: analysis of associated brain malformations and conformational changes determined by surgical treatment. *Journal of neuroradiology*, 31(2), 116-122.
- Huang, F., Sweet, R., & Tewfik, T. L. (2004). Apert syndrome and hearing loss with ear anomalies: a case report and literature review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 68(4), 495-501.
- Tanimoto, Y., Yokozeki, M., Hiura, K., Matsumoto, K., Nakanishi, H., Matsumoto, T., ... & Moriyama, K. (2004). A soluble form of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) with S252W mutation acts as an efficient inhibitor for the enhanced osteoblastic differentiation caused by FGFR2 activation in Apert syndrome. *Journal of Biological Chemistry*, 279(44), 45926-45934.
- Andreou, A., Lamy, A., Layet, V., Cailliez, D., Gobet, F., Pfister, C., Menard, M., & Frebourg, T. (2006). Early-onset low-grade papillary carcinoma of the bladder associated with Apert syndrome and a germline FGFR2 mutation (Pro253Arg). *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 140(20), 2245-2247.
- Bissacotti Steglich, E. M., Steglich, R. B., Melo, M. M., & de Almeida, H. L. (2016). Extensive acne in Apert syndrome. *International Journal of Dermatology*, 55(11), e596-e598.
- Cohen, M. M., & Kreiborg, S. (1993). Visceral anomalies in the Apert syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 45(6), 758-760.
- Cohen, M. M., Kreiborg, S., Lammer, E. J., Cordero, J. F., Mastroiacovo, P., Erickson, J. D., Roeper, P., & Martínez-Frías, M. L. (1992). Birth prevalence study of the apert syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 42(5), 655-659.
- Hibberd, C. E., Bowdin, S., Arudchelvan, Y., Forrest, C. R., Brakora, K. A., Marcucio, R. S., & Gong, S.-G. (2016). FGFR-associated craniosynostosis syndromes and gastrointestinal defects. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 170(12), 3215-3221.
- Pelz, L., Unger, K., & Radke, M. (1994). Esophageal stenosis in acrocephalosyndactyly type I. *American Journal of Medical Genetics*, 53(1), 91.
- Allam, K. A., Wan, D. C., Khwannern, K., Kawamoto, H. K., Tanna, N., Perry, A., & Bradley, J. P. (2011). Treatment of apert syndrome: a long-term follow-up study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 127(4), 1601-1611.
- Benmiloud, S., Chaouki, S., Atmani, S., & Hida, M. (2013). Le syndrome d'Apert. *Pan African Medical Journal*, 2.