

## **Síndrome de Crouzon: Diagnóstico, tratamento e suas correlações clínicas**

**Crouzon Syndrome: Diagnosis, treatment and its clinical correlations**

**Síndrome de Crouzon: Diagnóstico, tratamiento y correlaciones clínicas**

Recebido: 14/09/2023 | Revisado: 26/09/2023 | Aceitado: 27/09/2023 | Publicado: 01/10/2023

### **Pedro de Alcantara Torquette D'Dalarponio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9473-9046>  
Centro Universitário de Belo Horizonte, Brasil  
E-mail: [pedro\\_torquette15@hotmail.com](mailto:pedro_torquette15@hotmail.com)

### **Raphael Machado Carneiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8146-0460>  
Universidade Evangélica de Anápolis, Brasil  
E-mail: [raphacarneiro99@gmail.com](mailto:raphacarneiro99@gmail.com)

### **Bruna Machado Abrão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7110-9025>  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil  
E-mail: [brunamachadoabrao@gmail.com](mailto:brunamachadoabrao@gmail.com)

### **Tereza Cristina Paredes Ayres**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1161-0317>  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil  
E-mail: [tcpayres@gmail.com](mailto:tcpayres@gmail.com)

### **Rafaella Cezário Veloso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9860-7331>  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil  
E-mail: [rafaellacezario@gmail.com](mailto:rafaellacezario@gmail.com)

### **Arthur Reis Assis**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1392-5307>  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil  
E-mail: [reisartie@gmail.com](mailto:reisartie@gmail.com)

### **Laércio Wanderley dos Santos Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3623-7058>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [laerciwanderley@gmail.com](mailto:laerciwanderley@gmail.com)

### **Mariana Bassoli Felix Dutra**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6102-7284>  
Universidade de Contagem, Brasil  
E-mail: [mariana\\_bassoli@outlook.com](mailto:mariana_bassoli@outlook.com)

### **Danielle Nibia Damião**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7291-3309>  
Universidade de Contagem, Brasil  
E-mail: [daniellendamiao@gmail.com](mailto:daniellendamiao@gmail.com)

### **Rúbia Jocken Jeronimo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1382-9598>  
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil  
E-mail: [rubia.jocken@gmail.com](mailto:rubia.jocken@gmail.com)

### **João Victor Sant'Anna Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2698-2661>  
Universidade de Contagem, Brasil  
E-mail: [joaosantos22468cfo@gmail.com](mailto:joaosantos22468cfo@gmail.com)

### **Alessandra Faria Duarte**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9516-633X>  
Centro Universitário Newton Paiva, Brasil  
E-mail: [alessandrafdm@icloud.com](mailto:alessandrafdm@icloud.com)

### **Lucas Baião Lopes Cançado**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8818-1015>  
Centro Universitário de Belo Horizonte, Brasil  
E-mail: [lucasbaiao@gmail.com](mailto:lucasbaiao@gmail.com)

### **Resumo**

A síndrome de Crouzon é uma alteração crânio-facial primária hereditária, com transmissão autossômica dominante com uma ampla variedade fenotípica, caracterizada pelo fechamento prematuro das suturas cranianas levando a perda da plasticidade do crânio em desenvolvimento. Os sinais clínicos mais evidentes desta alteração são: Hipertelorismo, exoftalmia, nariz adunco ou "nariz de bico de papagaio" e prognatismo mandibular. Isto posto, torna-se extremamente

necessário uma abordagem precoce e multidisciplinar com um prognóstico esquemático específico. Por conseguinte, o objetivo dessa revisão de literatura é não só descrever detalhadamente essa alteração como também informar as principais e mais usuais formas de diagnóstico e tratamentos de várias áreas distintas. Para obter os dados necessários realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PUBMED com os descritores MeSH: "Crouzon Syndrome", "Craniofacial characteristics in Crouzon's syndrome", "Prevalence of Ocular Anomalies in Craniosynostosis" sendo combinados através do operador booleano "AND" e SCIELO com a palavra-chave "Syndromic craniosynostosis". Foram incluídos somente artigos originais, nos idiomas português, inglês e espanhol, entre 1982 a 2022. No total, 482 estudos foram encontrados, mas apenas 30 foram selecionados através dos critérios de inclusão. Os estudos demonstram que a Síndrome de Crouzon demanda um manejo multidisciplinar, no qual é de extrema importância a interação entre a grande maioria dos profissionais de saúde, contribuindo para um diagnóstico precoce e manejo específico, visando sempre promover um tratamento individualizado proporcionando qualidade de vida a esses pacientes.

**Palavras-chave:** Craniossinostoses; Disostose craniofacial; Anormalidades Maxilofaciais.

### Abstract

Crouzon syndrome is a hereditary primary craniofacial alteration, with autosomal dominant transmission with a wide phenotypic variety, characterized by premature closure of cranial sutures leading to loss of plasticity in the developing skull. The most evident clinical signs of this alteration are: Hypertelorism, exophthalmos, hooked nose or "parrot beak nose" and mandibular prognathism. That said, an early and multidisciplinary approach with a specific schematic prognosis is extremely necessary. Therefore, the objective of this literature review is not only to describe this alteration in detail, but also to inform the main and most common forms of diagnosis and treatments in several different areas. To obtain the necessary data, a bibliographic search was carried out in the PUBMED databases with the MeSH descriptors: "Crouzon Syndrome", "Craniofacial characteristics in Crouzon's syndrome", "Prevalence of Ocular Anomalies in Craniosynostosis" being combined through the Boolean operator "AND" and SCIELO with the keyword "Syndromic craniosynostosis". Only original articles were included, in Portuguese, English and Spanish, between 1982 and 2023. In total, 482 studies were found, but only 30 were selected through the inclusion criteria. Studies show that Crouzon Syndrome demands multidisciplinary management, in which the interaction between the vast majority of health professionals is extremely important, contributing to an early diagnosis and specific management, always aiming to promote an individualized treatment, providing quality of life to these patients.

**Keywords:** Craniosynostosis; Craniofacial dysostosis; Maxillofacial abnormalities.

### Resumen

El síndrome de Crouzon es una alteración craneofacial primaria hereditaria, de transmisión autosómica dominante con una amplia variedad fenotípica, caracterizada por el cierre prematuro de las suturas craneales que conduce a la pérdida de plasticidad del cráneo en desarrollo. Los signos clínicos más evidentes de esta alteración son: Hipertelorismo, exoftalmos, nariz ganchuda o "nariz en pico de loro" y prognatismo mandibular. Dicho esto, es sumamente necesario un abordaje precoz y multidisciplinar con un pronóstico esquemático específico. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión de la literatura no es solo describir en detalle esta alteración, sino también informar las principales y más comunes formas de diagnóstico y tratamiento en varias áreas diferentes. Para obtener los datos necesarios se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PUBMED con los descriptores MeSH: "Síndrome de Crouzon", "Características craneofaciales en el síndrome de Crouzon", "Prevalencia de anomalías oculares en craneosinostosis" combinándolos mediante el operador booleano "AND" y SCIELO con la palabra clave "Craneosinostosis sindrómica". Se incluyeron sólo artículos originales, en portugués, inglés y español, entre 1982 y 2023. En total, se encontraron 482 estudios, pero sólo 30 fueron seleccionados a través de los criterios de inclusión. Los estudios demuestran que el Síndrome de Crouzon exige un manejo multidisciplinario, en el que la interacción entre la gran mayoría de los profesionales de la salud es sumamente importante, contribuyendo para un diagnóstico precoz y un manejo específico, siempre con el objetivo de promover un tratamiento individualizado, brindando calidad de vida a estos pacientes.

**Palabras clave:** Craneosinostosis; Disostosis craneofacial; Anomalías maxilofaciales.

## 1. Introdução

A obliteração precoce de uma ou mais suturas do crânio é conhecida desde Hipócrates. Virchow, em 1851, empregou pela primeira vez o termo cranioestenose e estabeleceu as principais características da moléstia. A alteração denominada síndrome de Crouzon ou Disostose crânio-facial tipo I (o grau de deformidade é determinado pela ordem e a taxa da fusão da sutura), apesar de ser rara, possui 50% de risco de transmissão quando um dos pais é portador da doença, independente do sexo da criança. Estudos genéticos determinaram que uma mutação no gene FGFR2 é a responsável pelo surgimento da síndrome (Cohen, et al., 1921).

O gene FGFR2 é o responsável pela codificação dos receptores do fator de crescimento fibroblástico e se localiza no braço longo do cromossomo 10 (Eswarakumar, et al., 2004). No entanto, apesar de ser uma doença de transmissão autossômica

dominante, 50% dos incidentes da síndrome de Crouzon não são herdados, sendo resultante de novas mutações espontâneas em outro lugar no gene em questão. Conforme são realizados os diagnósticos a depender da população estudada, a incidência da craniosinostose pode variar de 1:50.000 para 1:1.000 crianças, sendo que essa discrepância possui caráter genético (Reardon, et al., 1994). Apesar de ser uma síndrome que independe do sexo do seu portador, estudos mostram que as disostoses são do tipo sagital e metópica acometem mais o sexo masculino, enquanto a coronal é mais encontrada no sexo feminino. (Carinci et al., Apert and Crouzon Syndromes, 2005: 3(16): 361-6).

A Síndrome de Crouzon também é classificada como acrocefalossindactilia tipo II, pois possui a apresentação conjunta de craniosinostose e sindactilia (Jabs, et al., 1993).

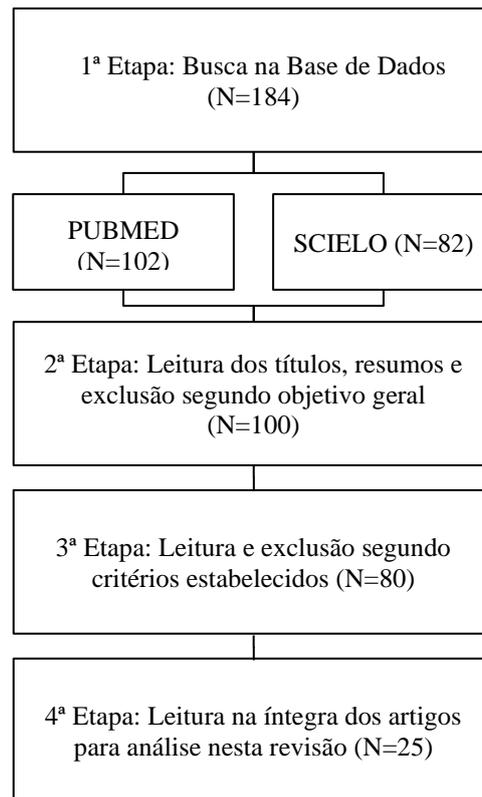
A Disostose crânio-facial tipo I foi descrita pela primeira vez em 1912 pelo neurologista francês Loius Édouard Octave Crouzon que, por sua vez, caracterizou essa síndrome como sendo uma craniosinostose (união prematura das suturas cranianas), onde pode ser diferenciada de uma simples craniosinostose pela sua associação com malformações faciais (Oliveira, et al., Malformações congênitas da face 1982: 48(3):32-08). Tem como característica mais frequente a braquicefalia, podendo causar também exoftalmia (devido a cavidade orbitária ser rasa) e alterações da face como hipertelorismo ocular, hipoplasia do terço médio da face, prognatismo leve, severa má oclusão dentária (Classe III de Angle) e retardo mental brando em alguns pacientes (Zanini, et al., 2007), variando de acordo com cada caso. Vale ressaltar que, para essa condição, o crescimento crânio facial se dá no sentido ífero-superior dando aspecto de torre, ao invés de postero-anterior, e o aumento da pressão intracraniana, devido ao fechamento prematuro das suturas do crânio e da face, podendo causar crises agudas de dor de cabeça, perda auditiva e até mesmo amaurose (cegueira). Em alguns casos, quando há a presença de contato buco-antral, infecções auditivas podem se tornar presentes, acarretando assim, problemas de audição (Hoefkens, et al., 2004). O crescimento perpendicular se torna restrito, devido ao fechamento prematuro das suturas, e os ossos fundidos, conseqüentemente, agem como uma única estrutura óssea. Através de uma palpação branda dos ossos do crânio de um recém-nascido com craniosinostose, pode-se verificar a falta de mobilidade da sutura atingida, e assim atentando-se para essa comorbidade (Cinalli, et al., 1995). No que tange o desenvolvimento neuropsicológico, essa alteração pode acarretar hipertensão intracraniana (HIC) (Gabarra, 2000, p. 155-160) no qual o tratamento precoce determinaria um melhor desenvolvimento neuropsicomotor (Perosa, 2000, p. 145-152). Outro fator preponderante a ser considerado é o desenvolvimento morfológico do sistema nervoso central que pode apresentar várias alterações como malformações ventriculares, malformação de Chiari, agenesia de corpo caloso entre outras (Schulz, et al., 2007). Portanto, o presente estudo tem como objetivo não somente descrever, informar e correlacionar essa síndrome para a comunidade científica como também auxiliar diretamente no diagnóstico e tratamento desta alteração, cooperando assim diretamente para o aumento da qualidade de vida dos pacientes acometidos.

## 2. Metodologia

O presente estudo é uma revisão integrativa de literatura suportada metodologicamente por Bowling et al. (2006), a fim de descrever os aspectos gerais, etiologia, fisiopatologia, diagnósticos diferenciais e tratamentos da Síndrome de Crouzon. Foi escolhida tal síndrome devido à sua raridade, difícil diagnóstico, tratamento e escassez de relatos sobre esta síndrome na literatura, trazendo, assim, inúmeros benefícios para a literatura científica. A pesquisa foi realizada através dos bancos das bases de dados National Library of Medicine (PUBMED) em 25 de agosto de 2022 e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) em 09 de julho de 2022, com os seguintes descritores MeSH: “Craniosynostoses” e “Maxillofacial Abnormalities”, que foram combinados através do operador booleano "AND", não houve limitações quanto ao idioma, data de publicação dos estudos, sexo ou idade dos participantes (Glaser, et al., 2000). A leitura inicial do título e resumo dos artigos identificados pela estratégia de busca foi realizada por dois revisores. Na primeira etapa da busca realizada nas bases de dados, foram obtidos 184 artigos resultantes de 82 artigos encontrados na SCIELO e 102 artigos encontrados na PUBMED, na segunda etapa foram lidos 100

artigos (leitura dos títulos e resumos) e através dos critérios de exclusão que são; artigos posteriores ao ano 1980, artigos não originais, artigos duplicados, erratas, comentários, cartas e artigos não disponibilizados na íntegra gratuitamente, sendo que um montante de 80 artigos foram excluídos e 25 foram selecionados ao final para leitura na íntegra e, destes, todos atenderam aos critérios de inclusão do nosso estudo (Mardini, et al., 2005). Os critérios de inclusão foram baseados em artigos anteriores ao ano de 2022, artigos originais, e artigos disponibilizados de forma gratuita na íntegra (Godoy, et al., 2010).

**Figura 1** - Etapas do processo de seleção dos artigos. Nota: número de artigos recuperados e selecionados para compor a amostra.



Fonte: Arquivo Pessoal (2022).

### 3. Resultados

Com base na pesquisa bibliográfica, foram encontrados 25 artigos relevantes para compor os resultados, sendo selecionados estudos observacionais, experimentais, relatos de caso e capítulos de livro mais relevantes para o presente estudo. Destes artigos, 10 foram excluídos e 15 artigos selecionados tendo em vista os critérios de inclusão, para a construção desta revisão de literatura. O Quadro 2 ilustra a estratégia realizada para a seleção do material bem como as informações de título, autor, ano, local publicado, tipo de estudo, resultados principais e a conclusão dos estudos. Esses foram os fatores usados para compor o resultado da presente pesquisa.

Entre os artigos selecionados para leitura completa, as principais temáticas encontradas foram características clássicas da Síndrome de Crouzon, diagnóstico, pesquisa genética pela mutação do gene FGFR2, estudos oftalmológicos e craniofaciais e tratamentos. A fim de solidificar os estudos sobre a Síndrome de Crouzon essa seleção propõe abranger diversos aspectos e perspectivas atuais.

**Quadro 1** - Características da população dos participantes do estudo.

Título do Trabalho	Autor, ano	Local de publicação	Tipo de estudo	Resultados principais	Conclusão
Crouzon syndrome	Bowling et al., 2006	Estados Unidos	Relato de caso	Apresentação do caso de uma paciente com Síndrome de Crouzon com características clássicas como proptose e papiledema. A condição teve melhora drástica após procedimento de avanço fronto facial em monobloco.	Foram discutidos os diagnósticos diferenciais e opções de tratamento para a síndrome.
Chiari malformation and odontoid panus causing craniovertebral stenosis in a child with Crouzon's syndrome	Dickerman et al., 2005	Estados Unidos	Relato de caso	Apresentação do caso de uma paciente com Síndrome de Crouzon associada a uma malformação de Chiari adquirida após a inserção de shunt ventriculoperitoneal, além de um crescimento no processo odontóide coexistente. As lesões estavam causando compressão cervico-medular.	Foram discutidas opções cirúrgicas para descompressão da junção craniocervical.
A gain-of-function mutation of Fgfr2c demonstrates the roles of this receptor variant in osteogenesis	Eswarakumar, 2004	Estados Unidos	Estudo experimental em animais	Foi implantada uma mutação de tipo ganho de função no gene FGFR2 em ratos a fim de confirmar a relação entre a mutação desse gene e as craniossinostoses. Os ratos heterozigotos para a mutação apresentaram face encurtada, protusão do globo ocular e fusão prematura das suturas cranianas. Já os ratos homozigotos para a mutação apresentaram defeitos em múltiplas articulações, traqueia e pulmões, e foram a óbito logo após o nascimento.	O estudo sugere que os aspectos fenotípicos em humanos podem ser explicados pela mutação de FGFR2 e seus impactos na formação óssea.
Músculos extraoculares anômalos na síndrome de Crouzon com exotropia em padrão V doi: 10.4103/ijo.IJO_1121_19	Seung Ah Chung, 2020	Índia	Relato de caso	Foram relatados 2 casos, um menino de 4 anos e outro com 7 anos ambos com síndrome de Crouzon e com mutação heterozigótica confirmada no gene do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR-2). O primeiro foi encaminhado para desalinhamento ocular e o segundo estava com aumento da pressão intracraniana e entrópio da pálpebra inferior esquerda na primeira infância.	Foram discutidas as causas multifatoriais de estrabismo em padrão V na síndrome de Crouzon, morfologia anormal dos músculos extra oculares, além da localização anormal.
Síndrome de Crouzon: Planejamento virtual do tratamento cirúrgico pela aplicação de distratores interno DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1395	Chingiz Rahimov, Ruslan Asadov, 2016	Estados Unidos	Relato de caso	Apresentação do caso de mulher de 20 anos com dismorfismo facial e cefálico, hipertelorismo, má oclusão, fala prejudicada e dificuldades alimentares que passou por um protocolo de planejamento virtual com avanço monobloco por meio de distratores internos.	A conclusão apresentada no planejamento virtual parece ser essencial para o desenho de avanço monobloco tanto na etapa cirúrgica quanto na etapa de distração. Auxíla, também, no diagnóstico, prognóstico e protocolo de tratamento, aumentando a precisão da osteotomia.
Síndrome de Crouzon PMID: 30085540	Christopher D. Conrady, Bhupendra C. Patel, 2022		Livro	A síndrome de Crouzon é herdada geneticamente caracterizada por craniossinostose resultando em deformidades faciais e cranianas e foi apresentada uma perspectiva ampla dessa síndrome.	Foram discutidas as características clínicas da síndrome de Crouzon, o tratamento, o diagnóstico diferencial, a investigação e o papel dos profissionais de saúde que trabalham juntos para lidar com essa condição.
Síndrome de Crouzon - Relato de caso raro PMCID: PMC5654191	Vidhya Kalanjiam, 2017		Relato de caso	É a apresentação do caso de uma paciente do sexo feminino, 4 anos de idade, relatou como queixa principal protrusão da mandíbula. O diagnóstico pré-natal precoce, como o teste de DNA para mutação do gene FGFR-2 e a ultrassonografia pré-natal, foram úteis para fornecer indicações de futuros problemas de desenvolvimento.	Os estudos sugerem que o diagnóstico durante os estágios iniciais desta síndrome. E, que o tratamento de craniectomia feita para liberar as suturas fundidas permitiu o crescimento normal do cérebro, além de corrigir a deficiência do terço médio da face, o que pode ajudar a trazer uma aparência facial mais normal.

Mutação hereditária do FGFR2 em paciente chinês com síndrome de Crouzon e luxação do bulbo ocular provocada por trauma: relato de caso <a href="https://doi.org/10.1186/s12886-019-1217-8">https://doi.org/10.1186/s12886-019-1217-8</a>	Ji Yang,2019		Relato de caso	Foi relatado anormalidades genéticas detectadas em uma família chinesa com síndrome de Crouzon autossômica dominante, combinada com luxação do globo ocular.	Os achados aprimoram o conhecimento atual da luxação traumática concomitante à síndrome de Crouzon.
Síndrome de Crouzon complicada com estrabismo binocular e fibrose muscular extraocular: relato de caso DOI: 10.1186/s13256-022-03709-9	Yuling Niu,2023		Relato de caso	Esse estudo relata o caso de um paciente que apresentou estrabismo binocular complexo secundário à síndrome de Crouzon.	O caso demonstra que pacientes com síndrome de Crouzon podem apresentar uma mutação do gene FGFR2 c.G812T:p.G271V com sintomas clínicos que consistem em degeneração da fibra muscular do reto lateral, exotropia, exoftalmia e deformidade da cabeça pontiaguda.
Sequelas Oftálmicas da Síndrome de Crouzon <a href="https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.12.037">https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.12.037</a>	Timothy L. Gray, 2005		Estudo observacional retrospectivo	O estudo foi realizado com 71 pacientes com diagnóstico clínico de síndrome de Crouzon. 35% dos pacientes com deficiência visual em pelo menos um olho e 9% desses foi bilateral.	Esse estudo sugere que a atrofia óptica continua sendo uma importante causa de deficiência visual nesses pacientes antes da craniectomia descompressiva .
Corrigindo o exorbitismo pelo avanço frontofacial monobloco na síndrome de Crouzon-Pfeiffer: um estudo controlado específico para a idade, relacionado ao tempo DOI: 10.1097/PRS.00000000000005105	Benjamin LM Way, 2019			Os volumes do globo são significativamente maiores do que os controles com menos de 5 anos, não se correlacionam independentemente com a protrusão do globo e não são afetados pela cirurgia. A correlação entre a expansão do volume orbital e a redução da protrusão do globo não é significativa	Concluiu-se que a expansão do volume orbital por osteotomia monobloco e distração osteogênica não é o único determinante da redução da protrusão do globo. As curvas de crescimento de Crouzon-Pfeiffer sugerem que o "monobloco funcional precoce" se alinha com a incidência de regressão clínica tardia e cirurgia secundária posterior.
A Gene for Crouzon Craniofacial Dysostosis Maps to the Long Arm of Chromosome 10 DOI: 10.1038/ng0694-149	R A Preston,1994			O estudo relata a disostose craniofacial de Crouzon que é caracterizada por craniossinostose prematura, órbitas rasas e maxila hipoplásica. E, para mapear o gene responsável, foi utilizado um mapeamento de teste de ligação a genes de desenvolvimento conhecidos.	A conclusão apresentada foi a análise de parentesco que estabelece ligação entre CFD e três loci (D10S190, D10S209 e D10S216) que abrangem uma região de 13 cM no cromossomo 10q.
Características cutâneas da síndrome de Crouzon com acantose nigricans doi:10.1001/jamadermatol.2013.3019	Adnan Mir,2013	Relato de caso		São descritos 6 relatos de casos com síndrome de Crouzon com acantose nigricans, apresentando craniossinostose, traços faciais característicos e acantose nigricans atípica e extensa.	O estudo concluiu que além das malformações craniofaciais, a síndrome de Crouzon com acantose nigricans resulta em achados cutâneos característicos.
Volume orbital pré e pós-operatório em pacientes com síndrome de Crouzon e Apert DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182668581	Keisuke Imai,2013	relato de caso		Nesse estudo foi apresentado que a expansão da órbita não restaurou totalmente o volume orbital normal, mas, na maioria dos casos, foi útil para aliviar os sintomas pré-operatórios como exoftalmia, prolapso do globo ocular, erosão da córnea e conjuntivite.	Conclui-se que o volume orbital foi menor no grupo da síndrome de Crouzon do que no grupo da síndrome de Apert.
Acantose nigricans em crianças e Síndrome de Crouzon DOI: 10.1016/J.ANNDER.2014.06.020	M Lagaude, 2014	Relato de caso	França	Trata-se de um caso que apresenta síndrome de Crouzon com acantose nigricans, que é uma forma rara de síndrome de Crouzon.	O estudo conclui que a associação de craniossinostose e acantose nigricans permite incriminar o gene FGFR3 desde o início e diagnosticar a síndrome de Crouzon com acantose nigricans.

Fonte: Arquivos pessoal (2022).

## 4. Discussão

### 4.1 Aspectos gerais e etiopatogenia

A síndrome de Crouzon, assim como a síndrome de Apert, são as mais frequentes das disostoses craniofaciais. Caracteriza-se por ser uma desordem genética rara, sendo evidenciada logo no nascimento ou até mesmo no decorrer de sua infância. Não obstante, existem ainda alterações congênitas nas quais a sinostose começa ainda dentro do útero e já é manifestada ao nascimento com deformidades faciais (Moyen, et al., 2006), como a hipoplasia maxilar superior, responsável por dificuldades respiratórias e exoftalmia. A taxa de transmissão dominante é de 100% junto a penetrância de larga escala, com expressão fenotípica altamente variável, responsável por aproximadamente 4.8% de todos os casos, de um grupo de 100 craniossinostoses (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

Nessa alteração há uma mutação no gene que é responsável pela codificação dos receptores do fator de crescimento fibroblástico tipo 2, ou como é mais conhecido o FGFR-2 (sendo responsável pelas deformidades relatadas) localizado no braço longo do cromossomo 10 (Preston, et al., 1994), passa a secretar citocinas de maneira autócrina e parácrina e estas podem vir a modificar a própria matriz extracelular. Portanto acredita-se que essas mudanças estejam na origem da alteração do processo osteogênico, esclarecendo as variações patológicas encontradas (Carinci, et al., 2005).

Alega-se ainda que uma malformação da base do crânio acarreta na fusão prematura das suturas cranianas evoluindo assim para uma hipoplasia centrofacial e formato craniano variado em sua morfologia, conforme as suturas envolvidas (Oliveira CA Malformações congênitas da face 1982, 48(3):32-8). A ordem e a taxa da fusão da sutura determinam o grau de deformidade e da comorbidade (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

Todavia, o desenvolvimento psicomotor é normal e a capacidade mental desses pacientes, geralmente, está dentro do aceitável. No entanto, alguns relatos de atraso mental foram descritos e se deram devido à pressão intracraniana significativamente aumentada, que se desenvolve devido à restrição do crescimento cerebral, dado pelas múltiplas sinostoses (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

Outro aspecto importante a ser considerado na síndrome, são as estenoses do forame jugular; essa deformidade produz congestão venosa cerebral esmagadora, acarretando também em um defeito de absorção do líquido cefalorraquidiano e hidrocefalia. Como medida tratativa, utiliza-se o desvio ventrículo-peritoneal com o objetivo de solucionar a hidrocefalia, porém, é observada a persistência da congestão cerebral, evoluindo, conseqüentemente, para uma herniação tonsilar. Ainda não se tem uma porcentagem exata desse acometimento nesta síndrome (Dickerman, et al., 1998).

Como relatado por Crouzon em 1912, uma vez que a sutura se torne fundida, o crescimento perpendicular se torna extremamente limitado e os ossos fundidos como uma única estrutura óssea (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006). Em contrapartida, ocorre crescimento compensatório nas suturas abertas restantes, dando continuidade ao desenvolvimento do cérebro, gerando um crescimento ósseo anormal e produção de deformidades faciais (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

Nos indivíduos acometidos é possível notar quase sempre uma frente alta e larga, com abaulamento na região da fontanela anterior, compressão da região occipital e certa protuberância fronto-occipital. Isto dá ao crânio aspecto de torre (Romiti et al., Acantose Nigricante associada à síndrome de Crouzon: relato de caso 1996 71(4)).

A maxila hipoplásica, a hipoplasia centrofacial e maxilar são responsáveis por inúmeras alterações do aspecto da face (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

Na cavidade oral é possível observar má oclusão e arco dental maxilar em forma de V, com dentes muito espaçados. Há relatos de indivíduos com estreitamento ou fissura congênita do céu da boca, palato em ogiva e úvula bífida (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

O lábio superior é curto e o lábio inferior, juntamente com a língua, são proeminentes; a maxila é hipoplásica e há prognatismo mandibular relativo e micrognatia (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

Alterações no estribo com consequente fusão no promontório e anquilose do martelo em direção a parede externa do epítimpano, assim como, distorções e estreitamento do espaço da orelha média em consonância com a ausência da membrana timpânica e estenose e/ou atresia do canal externo, são concebíveis devido ao crescimento deformante do crânio (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

A atresia do meato acústico assim como hipoacusia e malformações do ouvido médio são as principais manifestações da doença quanto ao aparelho auditivo (Cinalli et al., 1995, 83(4):575-82). Podem-se observar perda auditiva condutiva e/ou perda auditiva mista (Laybauer et al., 2007).

O nariz apresenta um aspecto adunco, devido à intensa hipoplasia dos maxilares, lembrando um “bico de papagaio” em razão do encurtamento anterior do dorso do nariz (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

O tamponamento das vias aéreas superiores se desenvolve secundária ao desvio do septo. Há também a presença de anormalidades do centro do nariz e estreitamento rinofaríngeo. Esta pode levar à angústia respiratória aguda (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006), dispneia do tipo polipneia e apneia do sono, principalmente se relacionadas à hipoplasia do maxilar.

As alterações nas órbitas são muitas, porém as mais comumente relatadas são: órbitas rasas, exoftalmia devido à pressão craniana, proptose ocular bilateral, hipertelorismo, estrabismo divergente, atrofia óptica, conjuntivite ou ceratoconjuntivite de exposição e uma perda não explicada da acuidade visual (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

O paciente também pode vir a apresentar Acanthosis nigricans (manchas aveludadas), variando da coloração marrom até ao preto, surgem normalmente no pescoço, axilas, ou na região inguinal, essa é a principal manifestação dermatológica da síndrome de Crouzon, sendo detectável após a infância (Ousterhout, et al., 1990).

Algumas alterações de normalidade radiológicas da região cervical incluem vértebras em forma de borboleta bem como a fusão dos corpos e elementos posteriores, que estão presentes em aproximadamente 18% dos pacientes. As vértebras, C2-C3 e C5-C6 são igualmente afetadas. A ressonância magnética é usada para mostrar uma eventual agenesia do corpo caloso e atrofia óptica (Al-Qattan, et al., 1997).

#### **4.2 Diagnósticos diferenciais**

A síndrome de Apert tem achados similares aos encontrados na síndrome de Crouzon, associando-se malformações das mãos e dos pés, com sindactilia simétrica. Há também, um diagnóstico diferencial com as síndromes de Pfeiffer, Carpenter e de Sayre-Chotzen (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

#### **4.3 Tratamento**

O tratamento da síndrome é multidisciplinar, fornecendo resultados vantajosos para os pacientes. Um dos principais avanços terapêuticos para essa síndrome, foram os tratamentos cirúrgicos e plásticos. Dentro desta linha de raciocínio, o tratamento sintomático e de suporte com próteses auditivas, fonoterapia, psicopedagogia, orientação familiar, aconselhamento genético, ensino da fala, leitura labial e LIBRAS, escola especial ou convencional de boa qualidade, contribuem para melhorar a qualidade de vidas dos portadores desta síndrome.

De maneira geral, as diversas técnicas cirúrgicas são empregadas para prevenir a fusão das suturas craniofaciais precocemente e desta maneira reduzir as pressões na cabeça, evitando ou reduzindo as deformidades dos ossos do crânio e da face (1,3,19). Os procedimentos cirúrgicos podem beneficiar o paciente, permitindo-lhes vida normal.

O objetivo é encenar a reconstrução para que coincida com os padrões de crescimento facial normal, função visceral e desenvolvimento psicossocial (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006). O remodelamento da região fronto-orbital, por exemplo, é capaz de prevenir distúrbios funcionais e reparar o desenvolvimento normal da forma do crânio. A face medial também pode ser abordada, visando à correção da hipoplasia médio-facial (19).

O momento adequado para realizar a cirurgia é antes de 1 ano de vida da criança, já que os ossos são mais maleáveis e ter-se-á maior facilidade para trabalhar com eles. No primeiro ano da vida, prefere-se liberar as suturas sinostóticas do crânio para permitir que um adequado volume craniano permita o crescimento e expansão do cérebro.

Se necessária, a cirurgia centroracial pode ser feita para fornecer adequado volume orbital, reduzir a exoftalmia e fornecer uma aparência mais harmônica (Bowling, et al., Crouzon Syndrome 2006).

Além disso, é válido ressaltar que o prognóstico depende da severidade da malformação. Ele varia desde um problema exclusivamente estético (escafocefalia ou trigonocefalia), até más formações ósseas com uma possível hipertensão craniana (Kinch, et al., 1998).

## 5. Conclusão

A análise dos estudos revela que a Síndrome de Crouzon caracteriza-se por uma desordem genética rara, evidenciados ao nascimento ou no decorrer da infância, que pode ter caráter múltiplo de apresentação. Por tratar-se de uma síndrome disgenética multifatorial, suscita a necessidade de realização de mais estudos, nos indivíduos acometidos por esta desordem genética.

Como consequência da atuação multidisciplinar dessa mutação, fomos motivados a discorrer sobre o tema de forma qualitativa, visando prestar assistência, não somente, aos diversos profissionais da saúde, como também aos pacientes PNE (portadores de necessidades especiais).

Fundamenta-se esta produção científica na necessidade de alertar aos profissionais da saúde para a ocorrência desta síndrome, pouco frequente, porém com efeitos deletérios graves aos pacientes, sobretudo com um diagnóstico tardio. Sendo assim, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura, com aspectos quantitativos e qualitativos sobre as diversas nuances da Síndrome de Crouzon, enfatizando não só as manifestações clínicas, como também as medidas tratativas. Temos em mente promover a coesão entre diferentes especialidades médicas e odontológicas buscando sempre dar suporte científico primoroso para que cooperar diretamente com essa tão seleta comunidade visando sempre a propagação de conhecimento almejando a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Para os próximos trabalhos temos em mente um relato de caso dessa síndrome concluída somado a uma revisão sistemática de peso e relevância científica.

## Referências

- Al-Qattan, M. M., Phillips, J. H. et al. (1997). Clinical features of Crouzon syndrome patients with and without a positive family history of Crouzon syndrome. *J Craniofac Surg*. 8(1):11-3. <https://doi.org/10.1097/00001665-199701000-00006>.
- Bowling, E. L., Burstein, F. D. et al. (2006). Crouzon Syndrome. *American Optometric Association*. 77(5), 217-22. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2006.03.005>
- Carinci F., Pezzetti F., Locci P., Becchetti E., Carls F., Avantaggiato A., Becchetti A., Carinci P., Baroni T., Bodo M. et al. (2005). Apert and Crouzon syndromes: clinical findings, genes and extracellular matrix. *Journal of Craniofacial Surgery* 16(3), 361-8. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000157078.53871.11>.
- Cinalli G, Renier D, Sebag G. et al. (1995). Chronic tonsillar herniation in Crouzon and Apert syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. *J Neurosurg*. 1995, 83(4):575-82. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.4.0575>
- Cohen M. M. Jr., Kreiborg S. et al. (1992). Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. *Clin Gene*. 41:12-15. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1992.tb03620.x>.
- Dickerman R. D., Suzanne M. L. A. A., Schneider S. J. et al. (1998). Chiari malformation and odontoid panus causing craniovertebral stenosis in a child with Crouzon's syndrome. *J Craniofacial Surgery*, 12(8):963-6. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.11.015>.
- Eswarakumar V. P, Horowitz M. C, Locklin R. et al. (2004). A Gain of Function Mutations of FGFR2C Demonstrates the Roles of this Receptor Variant in Osteogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 101(34):12555-60. <https://doi.org/10.1073/pnas.04050311>
- Glaser R. L., Jiang W, Boyadjiev S. A. et al. (2000). Paternal Origin of FGFR2 Mutations in Sporadic Cases of Crouzon Syndrome and Pfeiffer Syndrome. *Am J Hum Genet*. 66(3):768-777. <https://doi.org/10.1086/302831>.
- Godoy, J. F., Spinardi, A. C. P., Ducati, L. G., Abramides, D. V. M., Feniman, M. R., Yacubian-Fernandes, A., & Maximino, L. P. et al. (2010). Achados neuropsicolinguísticos na síndrome de Crouzon: relato de caso. *Revista Da Sociedade Brasileira De Fonoaudiologia*, 15(4), 594-597. <https://doi.org/10.1590/S1516-80342010000400020>

- Hoefkens M. F, Vermeij-Keers C, Vaandrager J. M. et al. (2004). Crouzon Syndrome: Phenotypic Signs and Symptoms of the Postnatally Expressed Subtype. *J Craniofac Surg.* 15(2), 233-40. <https://doi.org/10.1097/00001665-200403000-00013>.
- Jabs, E. W. et al. (1993). A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell.* 75(3):443-50. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90379-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90379-5).
- Kinch M. C. A, Bixler D, Ward R. E. et al. (1998). Cephalometric analysis of families with dominantly inherited Crouzon syndrome: An aid to diagnosis in family studies. *Am J Med Genet* 77:405-411. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9632171/>
- Mardini S, See L Ai-chu, Lun-Jou Lo. et al. (2005). Intracranial space, brain, and cerebrospinal fluid volume measurements obtained with the aid of three-dimensional, computerized tomography in patients with and without Crouzon syndrome. *J Neurosurg Pediatrics.* 103(3):238-46. <https://doi.org/10.3171/ped.2005.103.3.0238>.
- Moyen G, Mbika C. A, Makarosso E. et al. (2006). Forme congénitale de la maladie de Crouzon. *Archives de Pédiatrie.* 13, 395-408. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.01.004>.
- Ousterhout D. K, Zlotow I. et al. (1990). Aesthetic improvement of the forehead utilizing Methylmetacrilate onlay implants. *Aesthetic Plast Surg.* 14(4):281-5,768-77. <https://doi.org/10.1007/BF01578362>
- Oliveira C. A, et al. (1982). Malformações congênitas da face uma revisão das síndromes mais importantes. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.* 48(3), 32-38. Retrieved from <http://oldfiles.bjorl.org/conteudo/acervo/acervo.asp?id=2149>.
- Preston R. A., Post J. C., Keats B. J. B. et al. (1994). A Gene for Crouzon Craniofacial Dysostosis Maps to the Long Arm of Chromosome 10. *Nature Genet.* 7:149-153. <https://dx.doi.org/10.1038/ng0694-149>
- Reardon W, Winter R. M, Rutland P, et al. (1994). Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nature Genet.* 8:98-103. <https://doi.org/10.1038/ng0994-98>
- Schulz C., Kress W., Schömig A., Wessely R. et al. (2007). Endocardial cushion defect in a patient with Crouzon syndrome carrying a mutation in the fibroblast growth factor receptor (FGFR)-2 gene. *Clin Genet.* 72(4):305-7. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00861.x>.
- Zanini S. A, et al. (2007). Fatores envolvidos no desenvolvimento neuropsicológico e na qualidade de vida. *Revinter* 65(2-B), 468-471. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000300020>.