



3

**ANAMNENESE, EXAME
CLÍNICO DIRIGIDO E
PARÂMETROS
ANTROPOMÉTRICOS
DOS DESVIOS
FENÓPTICOS**

*ZAN MUSTACCHI
GERSON CARAKUSHANSKY*

Capítulo 3

ANAMNESE, EXAME CLÍNICO DIRIGIDO E PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS DOS DESVIOS FENOTÍPICOS

ZAN MUSTACCHI
GERSON CARAKUSHANSKY

INTRODUÇÃO

A cada minuto nascem 100 crianças das quais 20% (vinte por cento) morrem no primeiro ano de vida; 70 % (setenta por cento) dos sobreviventes não terão assistência médica e serão mal nutridos (passarão fome), estes por sua vez estarão sujeitos a danos físicos e mentais.

A fome e a falta da educação produzem a miséria social, que traz em seu topo a deficiência. O crescimento expressa, de forma importante, o estado de saúde e o progresso do desenvolvimento durante a infância.

A definição e a delimitação dos parâmetros de crescimento requerem métodos precisos e documentação destes, através de mensuras programadas em adequadas condições, distinguidas as diferenças biológicas, próprias de cada população.

O crescimento físico é um dos mais importantes indicadores da saúde da criança. Para uma avaliação adequada do crescimento de uma determinada criança, utilizam-se gráficos de crescimento baseados em amostra representativamente igual ou semelhante à população da qual advém o propósito.

A expectativa do desenvolvimento do corpo humano, envolve uma constante específica vinculada com a idade e a antropometria, que podem sofrer mudanças dramáticas, desde o período fetal até o término da adolescência por várias interações entre a constituição genética e múltiplos fatores ambientais. O intelecto, o tamanho e a conformação do corpo (imagem) ao longo da infância e na idade adulta, exercem uma importante influência sobre os padrões de oportunidades na atividade social, profissional e sobre a saúde.

É necessário o acompanhamento do crescimento por parâmetros antropométricos, principalmente de peso e estatura, utilizando-se gráficos provenientes de estudos longitudinais, visto que este, diferente do estudo transversal, não gera distorções, propiciando curvas padrões idênticas a curvas individuais. Em um estudo longitudinal, também chamado de vertical, o segmento do número de indivíduos analisados é acompanhado e medido periodicamente durante todo o seu crescimento, obtendo-se assim uma série de curvas individuais completas.

Várias curvas de crescimento específicas, bem como segmentares,

foram desenvolvidas para crianças americanas com síndromes genéticas. Entretanto, gráficos antropométricos específicos para uma mesma enfermidade variam de acordo com a região da qual provêm, aparentemente, em paralelo às diferenças na antropometria da população geral. Pode-se comprovar esta observação pela diferença encontrada nas curvas de crescimento de meninas com síndrome de Turner do Norte da Europa, dos Estados Unidos e do Japão.

No estudo das síndromes com sinais dismorfológicos, procuramos reconhecer estigmas, os quais auxiliam na definição e determinação da condição específica. Estes sinais reconhecíveis podem apresentar-se de forma diferente, durante os períodos da evolução de vida em uma mesma síndrome. Usando o exemplo da síndrome de Down e considerando os aspectos embriopáticos da mesma, aprenderemos que o fenótipo deste feto depende da idade gestacional que está sendo observada, variando sua expressividade até próximo do nascimento e de forma paralela mudando o fenótipo da infância até a idade adulta, condicionando em algumas circunstâncias, a dificuldade de reconhecer a síndrome de Down neste último momento; o mesmo acontecendo, de forma muito evidente, nos distúrbios metabólicos causados por Erros Inatos do Metabolismo (*ver Capítulo 8- "Genética Bioquímica"*).

Devido a estas importantes mudanças físicas dos fenótipos, as quais também ocorrem no modelo de sua antropometria, podemos esperar que algumas síndromes genéticas ou desordens metabólicas, passem a ser melhor reconhecidas, quando utilizados parâmetros de modelos antropométricos próprios, específicos e peculiares nos diferentes estágios do desenvolvimento de cada uma das síndromes.

Crianças com síndrome de Down apresentam-se, geralmente, mais baixas durante a infância, com comprometimento da estatura final na fase adulta. A figura 1 representa a estatura de 1156 indivíduos com síndrome de Down interpolada em relação à curva-padrão de crescimento desenvolvida pelo National Center for Health Statistics (NCHS) e adotada pela OMS (estudo longitudinal ou, também, transversal). Note-se a grande maioria dos indivíduos dispostos entre -1,0 DP e -2,5 DP. Alguns pacientes situados muito abaixo do limite inferior poderiam apresentar comprometimento de seu crescimento devido às várias intercorrências associadas à síndrome de Down. É, portanto, de extrema importância a adequada avaliação do crescimento do indivíduo com síndrome de Down em relação ao seu próprio padrão de crescimento. A interpolação deste grupo de indivíduos em curvas-padrão de uma população normal é de pouca valia na caracterização de anormalidades no desenvolvimento estatural de indivíduos com síndrome de Down decorrentes do hipertireoidismo, doença celíaca, hipotireoidismo, cardiopatias, leucemias e outros comprometimentos crônicos pertinentes a esta síndrome. Ademais, a interpolação de uma criança afetada dentro da faixa esperada de crescimento é confortante para os pais. Qualquer intervenção terapêutica que vise a aceleração do crescimento, poderá ser facilmente evidenciada com a utilização de gráficos de crescimento específicos para cada uma das síndromes em avaliação.

Portanto, nosso problema de estudo configura-se em delinear parâmetros clínicos e laboratoriais a serem investigados a partir de um protocolo, que passa a ser proposto quando caracterizado um desvio intelectual,

fenotípico ou pondero-estatural evidenciado por curvas antropométricas apropriadas (Figura 3.1).

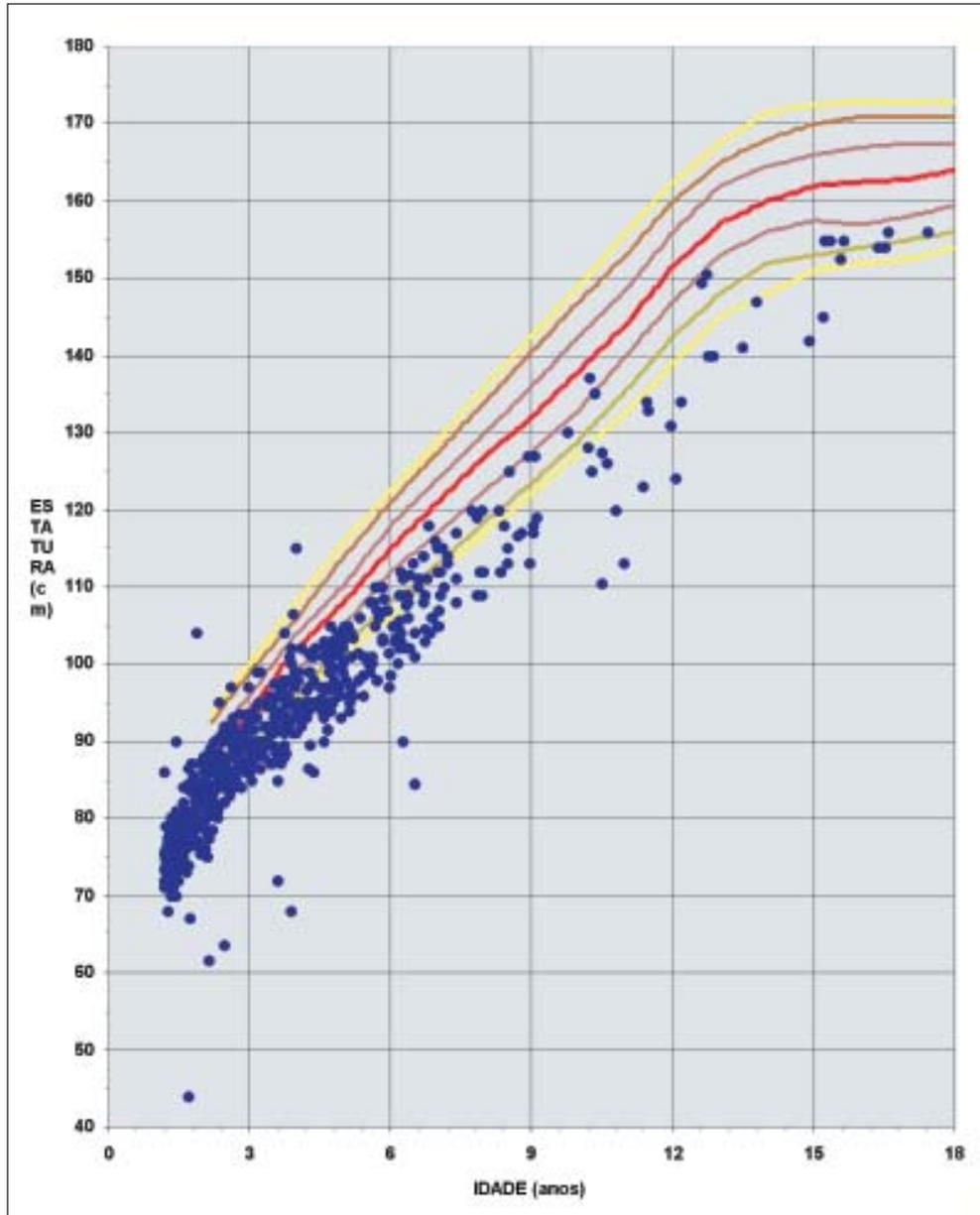


Figura 3.1: Estatura de indivíduos com Síndrome de Down (n=1156) interpoladas sobre a Curva-Padrão de crescimento NCHS (MUSTACCHI, Z. e GIANELLA-NETO, D.)

As questões que envolvem um diagnóstico preciso, bem como suas repercussões clínicas e fenotípicas, estão necessariamente apoiadas em uma estrutura bioquímica que, obrigatoriamente, deverá ter alicerces na interpretação da análise clínica para sua expressão, objetivando a prevenção e, eventualmente, a terapêutica farmacológica.

Um dos maiores problemas que limitam a qualidade de vida dos portadores das dismorfologias, principalmente de comprometimento crânio-facial, é caracterizado pelo **preconceito da imaginação** que é configurado e traduzido por **imagens pré-concebidas**, vinculadas a informações leigas e eventuais momentos “mal vividos”, além de marginalizações das terminologias técnicas, tais como “retardado mental” ou “deficiente mental”, situação esta que foi por nós observada quando foram interrogados cerca de 2000 alunos (com formação universitária) quanto a sinais fenotípicos que caracterizassem um portador (criança) de síndrome de Down.

A todos os participantes, antes do interrogatório foi dada uma aula sobre caracterização clínica da síndrome de Down, que durou três horas, com dois intervalos de 15 minutos. Neste período, aos participantes foi solicitada e determinada a proibição de utilização das expressões: “parecido com japonês”, “mongol ou mongolóide”. Cerca de 85% das informações recebidas expressavam no máximo 10 (dez) sinais que acreditavam caracterizar o fenótipo do portador da síndrome de Down. Destes, selecionamos os 10 (dez) mais frequentes (faciais): Rosto arredondado – 80%; bochechas gordinhas – 90%; estrabismo – 50%; olhos puxados – 100%; queixo pequeno – 60%; boca aberta – 75%; boca pequena – 65%; língua protusa – 80%; nariz pequeno – 85%; orelhas pequenas em abano – 80%.

Com estas informações (excluídas das porcentagens) foram geradas três imagens por retratista em intervalos pré-definidos da seguinte forma:

- 1) Informação por escrito, podendo o retratista ficar com o papel escrito por um período de 30 minutos, antes de iniciar o retrato e enquanto desenhava (Figura 3.2);
- 2) Informação foi transmitida somente falada (sem nenhuma informação escrita) e foi solicitado que iniciasse imediatamente o retrato (limitamos a ler os itens anteriormente descritos) (Figura 3.3);
- 3) Por último, solicitamos que retrate um portador da síndrome de Down (o qual o retratista não conhecia e somente conseguiu retratar após ter feito a correlação com o definido por ele mesmo como “mongolóide”) (Figura 3.4).

É muito importante enfatizar que a informação por escrito foi a melhor, considerando-se as resultantes das imagens e ficou clara a péssima imagem social do fenótipo definido e conhecido como “Mongolismo”.

Muito provavelmente, podemos afirmar que as imagens que se seguem expressam claramente a interpretação dos leigos perante tais modelos de informação e, conseqüentemente, o modelo configurado na imaginação popular esboça o preconceito que atualmente tentar-se amenizar através de muito programas denominados como “Momento da Notícia”.

Tal situação obviamente restringe qualquer tipo de proposta educacional ou terapêutica, objetivada pelos familiares e/ou profissionais, que atualmente estão envolvidos com a inclusão social e a melhor qualidade de vida.



Figura 3.2: Retrato falado de um portador de síndrome de Down, cuja descrição foi dada ao desenhista por escrito.



Figura 3.3: Retrato falado de um portador de síndrome de Down, cuja descrição foi dada ao desenhista por **informação verbal complementada**.



Figura 3.4: Retrato “imaginário” de um portador da síndrome de Down, desenhado por um leigo.
“Muito provavelmente, é a verdadeira imagem social impregnada na mente de muitos leigos”, caracterizando a marginalização social.

O ATENDIMENTO E A CONSULTA EM GENÉTICA CLÍNICA

Como vimos anteriormente, o fenótipo alterado seria aparentemente a primeira situação que acarretaria a necessidade de uma orientação ou um diagnóstico de um serviço de genética clínica. Obviamente, a princípio, há uma grande relutância na procura desse serviço, mesmo porque, habitualmente, a primeira informação (“o primeiro choque”), já foi introduzida no berçário do hospital onde o paciente nasceu.

Uma das maiores dificuldades para o Geneticista Clínico é a diferente forma de abordagem perante a expectativa dos consulentes (habitualmente pais) que procuram, evidentemente, um tratamento que conduza à “cura” e, de forma paralela, a um diagnóstico e um prognóstico.

Em outras situações, de muito difícil resolução, o profissional é solicitado para um diagnóstico que possa permitir um Aconselhamento Genético determinando um **risco de recorrência** sem a presença do paciente e, em várias ocasiões, com uma história de múltiplas malformações que geraram a perda da criança. Lamentavelmente, os atestados de óbito em nosso meio não são suficientemente descritivos para que possamos interpretar os desvios fenotípicos apresentados pela criança, não permitindo a conclusão do aconselhamento. E, de forma paralela, infelizmente os próprios profissionais da área da saúde (Médicos Neonatologistas ou Pediatras) não tem caracterizado de forma eficiente, a permitir uma determinação diagnóstica, os estigmas dismorfogênicos evidenciados no recém-nato e, conseqüentemente, por falta de um exame físico detalhado não se determina o diagnóstico. Nesses casos é imprescindível uma documentação fotográfica e radiológica, mesmo que após o óbito e é claro que a coleta de material para estudos anatomo-patológicos, histo-químicos, citogenéticos e moleculares convergiram para a definição diagnóstica e um adequado Aconselhamento Genético.

Com isso, fica clara a necessidade de uma máquina fotográfica, preferencialmente digital, em qualquer serviço que se proponha a atender recém-nascidos ou pacientes que potencialmente possam apresentar malformações.

Entretanto, os serviços de genética, na grande maioria das vezes, são procurados por genitores que apresentam-se com uma prole que expressa um comprometimento intelectual de expressividade clínica variada e muitas vezes sem estigmas fenotípicos evidentes, de tal forma que fica evidente a necessidade do profissional que tenha reconhecida capacitação técnica e competência em lidar com reações psicológicas e emocionais, enfatizando a absoluta necessidade de uma integração pluridisciplinar.

Um Médico que se proponha a atender pacientes com síndromes genéticas deve ter um embasamento clínico muito amplo, considerando primariamente seus conhecimentos básicos quanto a embriologia, anatomia, fisiologia, bioquímica, genética, clínica médica e, conseqüentemente, podemos afirmar que o Geneticista Clínico será o Clínico Geral do novo milênio que tem como alicerce de sua atividade, a pesquisa clínica.

Além da referida necessidade de condições de adequada documentação fotográfica, o consultório clínico do Geneticista deverá ter:

- **Instrumentos de antropometria:** Balança antropométrica, Balança para lactentes, Régua antropométrica de 1m, Fita métrica, Régua plástica

pequena flexível que tenha no máximo 30cm, Pelvímeter, Orquidômetro de Prader, podendo ser substituído pelo Orquidômetro de E. Chipkevitch (mais barato e tão eficaz quanto o do Prader), Paquímetro, Adipômetro (medidor de prega cutânea), Compasso de Willis (instrumento que permite mensurar a face) e Goniômetro pequeno e grande (instrumento utilizado para medir a angulação do movimento articular);

- **Fonte de luz:** Ultravioleta, do tipo lâmpada de Wood para identificação de determinados tipos de lesões cutâneas; e forte fonte para transiluminações cutâneas que servirão para determinar, além de eventuais sinusopatias assimétricas, situações de hidranencefalia ou hidrocefalias severas (Figura 3.5).



Figura 3.5: Hidranencefalia caracterizada pela transiluminação craniana com imagem descrita como “globo de iluminação oriental”.

Obviamente, todo o arsenal de instrumentação clínica, como por exemplo Estetoscópio, Otoscópio, Oftalmoscópio, Esfingnomanômetro com vários tamanhos de manguitos, Negatoscópio, Espátulas, Afastador Gengivo-labial e Lupas deverão ser de fácil acesso. Em consultórios de melhor eficiência e com evidentes envolvimento tecnológicos deve haver no mínimo um computador ligado à rede de Internet, Impressora, *Scanner*, aparelho de Fac-símile (Fax); e quando for possível um equipamento de Ultrassom com Transdutores que permitam **exames de triagem:** Ultrassonográfico do sistema nervoso central via fontanela em lactentes (que permitem a identificação prematura de áreas hipocogênicas, sugerindo lesões ou dilatações ventriculares); do abdômen (fígado, rins, pâncreas e vesícula biliar, que são na maioria das vezes facilmente identificados) e Ecocardiográfico para triagem de anomalias cardiovasculares identificáveis por um profissional que conheça

a anatomia das cardiopatias mais frequentes. Além de um Vídeo-otoscópio que permite ampliar imagens, potencializando uma documentação gravada em vídeo e/ou fotográfica das alterações do conduto auditivo e da orelha média; com este arsenal o profissional consegue melhor resolução e prematuros encaminhamentos para esclarecimento diagnóstico.

É preciso ficar claro que qualquer desvio da normalidade nos exames de triagem deverão ser imediatamente encaminhados ao profissional especializado de confiança do Geneticista Clínico, mesmo sem serem evidentes os sintomas compatíveis com o achado, isto definimos como **prevenção**.



CENTRO DE ESTUDOS E PESQUISAS CLÍNICAS DE SÃO PAULO
SIBS

SISTEMA INTEGRADO DE BIOMEDICINA E SAÚDE

CEPEC-SP

GENÉTICA - PEDIATRIA - FONOAUDIOLOGIA - FISIOTERAPIA - AUDIOLOGIA CLÍNICA - ENDOCRINOLOGIA

FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO

PROTOCOLO N.º: _____ DATA 1ª AVALIAÇÃO: ____/____/____

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: _____ SEXO: () M () F () I

RAÇA: () B () N () A () OUTRAS: _____ EST. CIVIL: _____

ESCOLARIDADE: _____ PROFISSÃO: _____

CÔNJUGE: _____ IDADE: _____

NASC: ____/____/____ RAÇA: () B () N () A () OUTRAS: _____ SEXO: () M () F

ESCOLARIDADE: _____ PROFISSÃO: _____

ENDEREÇO: _____ BAIRRO: _____

CEP: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____

TELEFONES: () _____ RES. / _____ COMERCIAL

TELEFONE PARA RECADO: _____ C/ _____

FAX: () _____ () RES. () COMERCIAL

CELULAR: () _____ E-MAIL: _____

OUTROS: _____

ENCAMINHAMENTO:

PROFISSIONAL (NÃO MÉDICO): _____ ESPECIALIDADE: _____

CONTATO: TELEFONE/CELULAR/E-MAIL: _____

MÉDICO: _____

ESPECIALIDADE: _____ INSTITUIÇÃO: _____

CONTATO: TELEFONE/CELULAR/E-MAIL: _____

OUTRAS INDICAÇÕES: _____

FINALIDADE DA AVALIAÇÃO:

- () DIAGNÓSTICO () ACONSELHAMENTO GENÉTICO
() ACOMPANHAMENTO CLÍNICO () TRIAGEM DE PROTOCOLO ESPECÍFICO

ANTECEDENTES FAMILIARES:

MÃE: _____ IDADE: _____

ESCOLARIDADE: _____ PROFISSÃO: _____

NATURAL DE: _____

PAI: _____ IDADE: _____

ESCOLARIDADE: _____ PROFISSÃO: _____

NATURAL DE: _____

ANTECEDENTES CLÍNICOS DIRIGIDOS:

- () ODORES DIFERENTES: () URINA () SUOR () HÁLITO () PÉS-Tipo: _____ NOTOU C/ ____ MESES
() MANCHAS NA FRALDA: COR: _____ NOTOU C/ ____ MESES
() MOVIMENTOS ANORMAIS: () MÃOS () CABEÇA () OLHOS Descrição do Movimento: _____

() CHORO DIFERENTE: () GRAVE () AGUDO () BITONAL () MONOTONAL

() IRRITABILIDADE () CONVULSÕES: Data do início: _____ Frequência: _____

FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 2 -**AVALIAÇÕES JÁ REALIZADAS:**

() CARDIOLÓGICA – PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() AUDITIVA - PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() OFTALMOLÓGICA - PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() NEUROLÓGICA – PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() FONOAUDIOLÓGICA - PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() TERAPIA OCUPACIONAL – PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

() FISIOTERAPÊUTICA – PROFISSIONAL: _____ FONE/FAX: _____

AVALIAÇÃO: _____

CARIÓTIPO: _____ LABORATÓRIO: _____ FONE: _____

OUTRAS: _____

CONSANGUINIDADE:

IRMÃOS DO PROPÓSITO (IDADE, EST. CIVIL, FILHOS N E/OU A): _____

CASOS SEMELHANTES NA FAMÍLIA: _____

IRMÃOS DO PAI (IDADE, EST. CIVIL, FILHOS N E/OU A): _____

IRMÃOS DA MÃE (IDADE, EST. CIVIL, FILHOS N E/OU A): _____

OBSERVAÇÕES: _____

() LAQUEADURA () VASECTOMIA

HEREDOGRAMA:

AFETADO COM: _____ GERAÇÃO: _____ N.º: _____

AFETADO COM: _____ GERAÇÃO: _____ N.º: _____

AFETADO COM: _____ GERAÇÃO: _____ N.º: _____

FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 3 -**ANTECEDENTES GESTACIONAIS**

DURAÇÃO DA GRAVIDEZ: _____ NASC: _____
 () FEBRE - Período: _____ () RUBÉOLA - Período: _____
 OUTRAS INFECÇÕES: _____ Período: _____
 RADIOGRAFIAS: () TORACICAS () ABDOMINAIS () ODONTOLÓGICAS () COM PROTEÇÃO
 () SEM PROTEÇÃO - Período: _____
 OUTRAS EXPOSIÇÕES A RADIAÇÃO: _____
 () PERDAS SANGUÍNEAS - Período: _____
 () MEDICAÇÕES: Tipo: _____ Motivo: _____ Período: _____
 () MEDICAÇÕES: Tipo: _____ Motivo: _____ Período: _____
 () MEDICAÇÕES: Tipo: _____ Motivo: _____ Período: _____
 () MEDICAÇÕES: Tipo: _____ Motivo: _____ Período: _____
 () ANOVULATÓRIOS: Tipo: _____ Período: _____
 () ANTICONVULSIVO: Tipo: _____ Período: _____
 () SOFRE DE GOTA: Remédio: _____ Período: _____
 () MÃE FUMANTE: Período da Gestação() Quantidade: _____
 () PAI FUMANTE: Quantidade: _____
 () MÃE ALCOÓLATRA: Período de Gestação() Quantidade: _____
 () CONSUMO DE DROGAS PELA MÃE: Período da Gestação() Tipo: _____ Quantidade: _____
 () CONSUMO DE DROGAS PELO PAI: Tipo: _____ Quantidade: _____
 OUTRAS INFORMAÇÕES: _____

PARTO:

HOSPITAL: _____ TELEFONE: () _____
 () HOSPITALAR () DOMICILIAR () MÉDICO () PARTEIRA
 () NORMAL- Tipo de Apresentação: _____
 () FÓRCEPS- Duração: _____
 () CESARIANA- Motivo: _____

CONDIÇÕES DO RN:

PESO: _____ COMPRIMENTO: _____ PC: _____ PT: _____
 () CHORO APGAR _____/_____ IDADE GESTACIONAL: _____ semanas
 SUÇÃO: _____ CIANOSE () PERM. NA MATERN.: _____
 () ICTERICIA: ÉPOCA: _____ () FOTOTERAPIA () EXSANGUÍNEO TRANSFUSÃO
 BILIRRUBINA MÁXIMA: _____ (DIR) (IND) (TOT)
 OUTRAS INTERCORRÊNCIAS: _____

MOMENTO DA NOTÍCIA/QUEM: _____

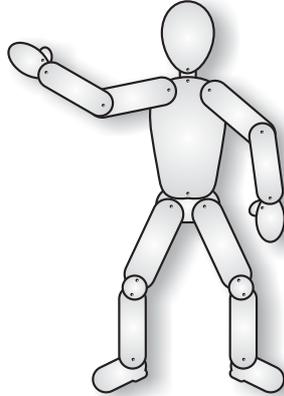
EVOLUÇÃO PEDIÁTRICA:

FIRMOU A CABEÇA: _____ SENTOU SEM APOIO: _____ EM PÉ C/ APOIO: _____
 ANDOU: _____ LINGUAGEM: _____
 CONTROLE (ESFINCTERIANO): URINÁRIO: _____ FECAL: _____
 () DIURNO () NOTURNO
 ENTROU NA ESCOLA (IDADE): _____

DOENÇAS PERTINENTES: _____
 LÊ: _____ ESCRIVE: _____ FAZ CONTAS: _____

FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 4 -

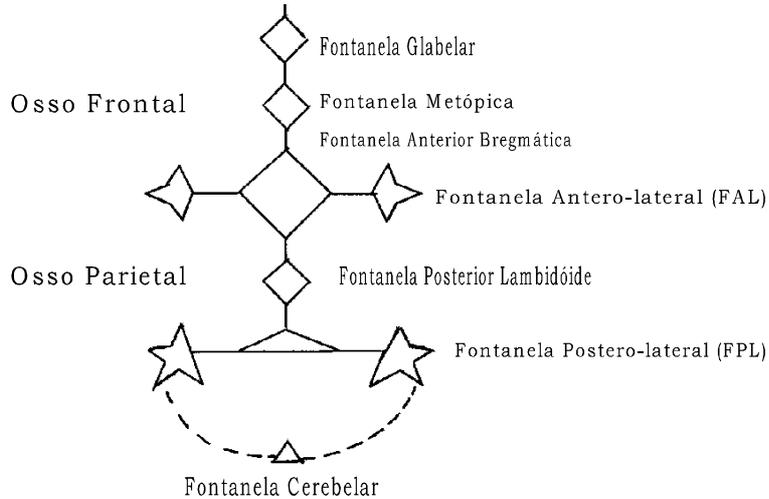
EXAME SOMATOSCÓPICO/ANTROPOMETRIA:



BIOTIPO: _____
 ESTATURA: _____ PESO: _____
 PC: _____ FONTANELAS: Anterior: _____
 Posterior: _____ Outras: _____
 DISTÂNCIAS: Anteroposterior: _____
 Latero-lateral: _____
 ENVERGADURA: _____
 SEG.SUPERIOR: _____
 SEG.INFERIOR: _____
 DIM (Distância Intermamilar): _____
 FX (Distância Fúrcula Xifóide): _____
 XO (Distância Xifo-onfálica): _____
 OP (Distância Onfalo-púbica): _____

CABEÇA:

PC: _____ (DOLICOCEFALIA (BRAQUICEFALIA (ASSIMETRIA CRANIANA
CRÂNIO DISMÓRFICO (PLAGIOCEFALIA (ESCAFOCEFALIA (CLINOCEFALIA
TRIGONOCEFALIA (TORRENCEFALIA (OUTROS: _____
 ALTERAÇÕES: _____
ABAULAMENTO FRONTAL (FRONTE ALTA (BAIXA (ESTREITA (LARGA
 IMPLANTAÇÃO DE CABELO NA FRONTE: (BAIXA
 FONTANELA: _____
 OUTROS ACHADOS: _____ (FOTOGRAFADO - N.º _____



ORELHAS: (FOTOGRAFADO - N.º _____

(GRANDES (PEQUENAS MEDIDA: _____ (ANOTIA: (Dir. (Esq.
 IMPLANTAÇÃO: (BAIXA (POSTERIORIZAÇÃO (EM ABANO
 APÊNDICES: (AURICULARES (GROSSEIRAS (POLIOTIA (MICROOTIA: (Dir. (Esq.
 ELASTICIDADE AURICULAR: _____
 TEXTURA AURICULAR: _____
 LÓBULO (ATENÇÃO PARA SINAIS BW): _____
 CONDUTO: _____ CERUME: _____
 OTOSCOPIA: _____
 REFLEXO DE TOSSE À OTOSCOPIA
 RESPOSTA A ESTÍMULO SONORO (+)(-): (Dir. (Esq. / (Evidente (Questionado (Dir. (Esq.
 OUTROS: _____

FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 6 -

CRONOLOGIA DA DENTIÇÃO DECÍDUA

	55	54	53	52	51		61	62	63	64	65
Data/Erupção											
Data/Esfoliação											

FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 7 -

TÓRAX: () FOTOGRAFADO - N.º: _____
 PT: _____ DISTÂNCIA INTERMAMILAR: _____ () ESTERNO CURTO
 PECTUS: () CARINATUM () EXCAVATUM () EM BARRIL () ASSIMÉTRICO
 () AFASTAMENTO DOS MAMILOS () MAMILOS EXTRAS (POLITELIA): () Dir. () Esq.
 Localização da POLITELIA: _____
 () HIPERPIGMENTAÇÃO MELANOCITÁRIA MAMILAR
 () ESCÁPULAS SALIENTES
 N.º ARCOS COSTAIS: _____ () RONCOS () ESC () EC () TIRAGEM
 OBS: _____

CORAÇÃO/VASOS:
 () BRNF () SOPRO: Tipo: _____ Localização: _____
 FLUXO: _____ Frequência: _____
 () PULSOS PERIFÉRICOS () CIANOSE: _____

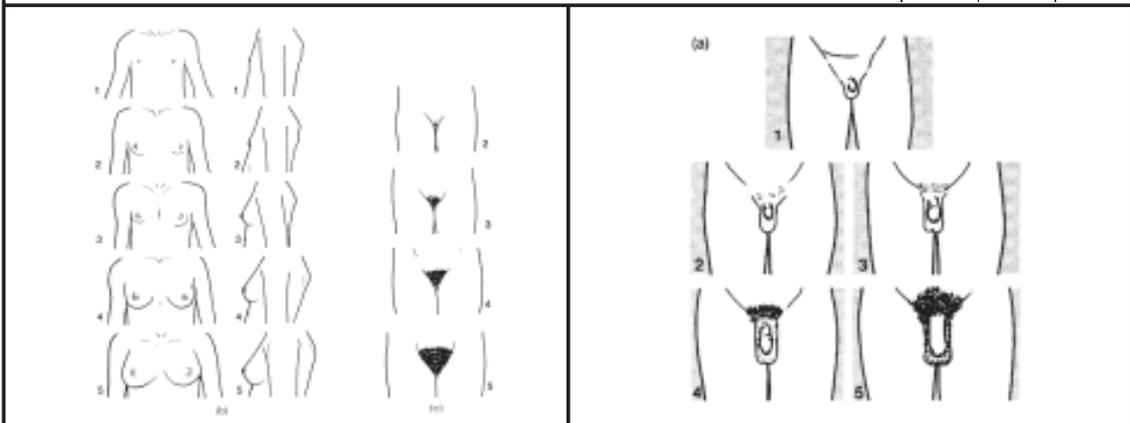
ABDOMEM:
 () PROTUSO () HÉRNIA UMBILICAL: () GRANDE () MÉDIA () PEQUENA
 () DIÁSTASE DOS RETOS ABDOMINAIS () ONFALOCELE () ESCAVADO
 () ONFALITE () AGENESIA/HIPOPLASIA MUSCULATURA
 () ESPLENOMEGALIA: _____ cm () HEPATOMEGALIA: _____ cm
 () DRENAGEM VASCULAR ANÔMALA () ASCITE () PERISTALSE VISÍVEL
 OBS: _____
 REGIÃO GLÚTEA: () PREGA ASSIMÉTRICA _____
 FÍGADO: _____
 BAÇÓ: _____ RINS: _____

GENITAIS: () FOTOGRAFADO - N.º: _____



() NORMAIS () HIPOGENITALISMO () MACROORQUIDIA () CRIPTORQUIDIA
 () FIMOSE () ESCROTO EM CACHECOL; ESTÁGIO PUBERAL DE TANNER:

G	B	PH



FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 8 -			
<p>GENITAIS - continuação</p> <p><input type="checkbox"/>TESTÍCULO RETRÁTIL: <input type="checkbox"/>Dir. <input type="checkbox"/>Eq.; <input type="checkbox"/>HIPERPIGMENTAÇÃO MELANOCITÁRIA</p> <p>TAMANHO DO TESTÍCULO: _____ cm³ / Comprimento: _____ cm / Largura: _____ cm</p> <p>TAMANHO FÁLICO: Comprimento: _____ cm / Largura: _____ cm / Diâmetro: _____ cm</p> <p><input type="checkbox"/>MICROPÊNIS <input type="checkbox"/>MACROGENITALISMO <input type="checkbox"/>BOLSA ESCROTAL HIPOPLÁSICA</p> <p>IMPLANTAÇÃO DA URETRA: <input type="checkbox"/>GLANDE <input type="checkbox"/>HIPOSPADIA <input type="checkbox"/>1º GRAU <input type="checkbox"/>2º GRAU <input type="checkbox"/>3º GRAU</p> <p><input type="checkbox"/>CONSISTÊNCIA GONADAL ATÍPICA: _____</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/>PERÍNEO CURTO</p> <p>TOQUE RETAL: <input type="checkbox"/>PRESEANÇA DERIVADOS MÜLLERIANOS <input type="checkbox"/>PRESEANÇA DE MUCOCERVICAL</p> <p>OBS: _____</p>			
<p>MEMBROS SUPERIORES:</p> <p>MÃOS: <input type="checkbox"/>PEQUENAS <input type="checkbox"/>GRANDES Medida: _____</p> <p><input type="checkbox"/>BRAQUIDACTILIA <input type="checkbox"/>ARACNOACTILIA <input type="checkbox"/>POLIDACTILIA: Tipo: _____</p> <p><input type="checkbox"/>DEDOS FUSIFORMES <input type="checkbox"/>CLINODACTILIA: Tipo: _____</p> <p><input type="checkbox"/>CAMPTODACTILIA: Tipo: _____ <input type="checkbox"/>SINDACTILIA: Tipo: _____</p> <p><input type="checkbox"/>BAQUETEAMENTO <input type="checkbox"/>CÚBITO VALGO <input type="checkbox"/>ANOMALIA DE IMPLANTAÇÃO: _____</p> <p><input type="checkbox"/>"DEDOS EM TRIDENTE" <input type="checkbox"/>POLISSINDACTILIA</p> <p><input type="checkbox"/>SOBREPOSIÇÃO DOS DEDOS INDICADOR E MÍNIMO SOBRE OS DEMAIS DEDOS</p> <p>GONIOMETRIA: Articulação Carpometacarpiana da Extensão do Polegar ($\leq 70^\circ$) <input type="checkbox"/> $> 70^\circ$</p> <p>METACARPO FALANGEANA - EXTENSÃO: <input type="checkbox"/> $\leq 30^\circ$ <input type="checkbox"/> $\geq 30^\circ$</p> <p>UNHAS: <input type="checkbox"/>QUEBRADIÇAS <input type="checkbox"/>AUSENTES: _____ <input type="checkbox"/>HIPERCONVEXAS <input type="checkbox"/>HIPOPLÁSICAS</p> <p><input type="checkbox"/>VIDRO DE RELÓGIO <input type="checkbox"/>ENCRAVADAS <input type="checkbox"/>OUTROS: _____</p> <p>OBS: _____</p> <p>DERMATÓGLIFOS: <input type="checkbox"/>PREGA ÚNICA 5º DEDO <input type="checkbox"/>PREGA ÚNICA TRANSVERSAL</p> <p><input type="checkbox"/>ÂNGULO DO TRIÂDIO DISTAL: _____ <input type="checkbox"/>ARCO: Dedos: _____</p> <p><input type="checkbox"/>PRE SILHA: Dedos: _____ <input type="checkbox"/>VERTICILIO: Dedos: _____</p>			
A R C O	E D I I II II III III IV IV V V		P R E S I L H A E D I I II II III III IV IV V V
V E R T I C I L I O	E D I I II II III III IV IV V V		
<p>MEMBROS INFERIORES:</p> <p>PÉS: <input type="checkbox"/>PEQUENOS <input type="checkbox"/>GRANDES Medida: _____</p> <p><input type="checkbox"/>POLIDACTILIA: Tipo: _____</p> <p><input type="checkbox"/>SINDACTILIA: Tipo: _____</p> <p><input type="checkbox"/>DIST. AUMENTADA HALUX/2º DEDO <input type="checkbox"/>HÁLUX EM "GATILHO"/"MARTELO"</p> <p><input type="checkbox"/>PÉ TORTO: Tipo: _____</p> <p><input type="checkbox"/>PÉ PLANO <input type="checkbox"/>JOELHO VALGO <input type="checkbox"/>JOELHO VARO <input type="checkbox"/>CALCÂNEO PROEMINENTE</p> <p>OBS: _____</p> <p>DERMATÓGLIFOS: <input type="checkbox"/>PREGA PROFUNDA ENTRE HÁLUX E DEMAIS ARTELOS</p> <p><input type="checkbox"/>ARCOTIBIAL <input type="checkbox"/>OUTROS: _____</p>			
<p>ARTICULAÇÕES: Sistema Músculo-Esquelético e Ligamentar:</p> <p><input type="checkbox"/>ASSIMETRIA ESQUELÉTICA: _____</p> <p>DENSIDADE TEGUMENTAR (CUTÂNEA): _____ mm (ADIPOMETRIA)</p> <p><input type="checkbox"/>ESCOLIOSE <input type="checkbox"/>LORDOSE <input type="checkbox"/>CIFOSE <input type="checkbox"/>ESPINA BÍFIDA: _____</p> <p><input type="checkbox"/>ANOMALIAS DE EXTREMIDADES SUPERIORES: _____</p> <p><input type="checkbox"/>ANOMALIAS DE EXTREMIDADES INFERIORES: _____</p> <p>GONIOMETRIA: ARTICULAÇÃO (MMS): _____ GRAUS: _____ °</p> <p style="padding-left: 40px;">ARTICULAÇÃO (MMI): _____ GRAUS: _____ °</p> <p><input type="checkbox"/>LIMITAÇÃO ARTICULAR: _____ <input type="checkbox"/>ORTOLANI: <input type="checkbox"/>Dir. <input type="checkbox"/>Eq.</p>			

FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 9 -**PELE E ANEXOS:**

()ALBINISMO ()VITILIGO: Local: _____ ()HEMANGIOMAS: Local: _____
 ()TELANGIECTASIAS; ()NEVOS; ()ALOPÉCIA: Local: _____ Extensão: _____
 ()HIRSUTISMO ()HIPOTRICOSE ()DEFORMIDADE DAS UNHAS: Tipo: _____
 ()MANCHAS: ()MONGÓLICA ()“CAFÉ AU LAIT”: Tamanho: _____ cm – Quantidade: _____
 ()ICTERÍCIA; ()PALIDEZ; ()ADIPOMETRIA: _____ mm e _____ mm Locais: _____,
 ()OUTROS: _____

NEUROLÓGICO (Sistema Nervoso):

COMPORTAMENTO – “JEITÃO DE”: _____
 POSTURA: _____ ()DINÂMICO ()ESTÁTICO
 ()SIMETRIA DA FORÇA ()ASSIMETRIA DA FORÇA
 ()MOVIMENTOS ATÁXICOS ()MOVIMENTOS ESTEREOTIPADOS
 TÔNUS: ()HIPOTONIA: _____
 ()ATONIA: _____
 ()RDNPM – **REFLEXOS**: ()CÓCLEO PALPEBRAL ()MORO ()OLHOS DE BONECA
 ()MAGNUS KLEIN ()ANDAR ()PUPILAR (FOTOREAGENTE)
 ()OLHAR EM “SOL POENTE”
 ()TOSSE (OTOSCOPIA) ()NÁUSEAS (FARINGOSCOPIA)
 ()SUCÇÃO (REFLEXO DOS PONTOS CARDEAIS) ()PRENSÃO PALMAR
 ()RÓTULO-FEMURAL (PATELAR) ()PRENSÃO PLANTAR
 ()CUTÂNEOPLANTAR ()AQUILEO ()REFLEXO DA MARCHA ()CLÔNUS
 ()NISTAGMO: ()vertical ()horizontal; ()ESTÍMULO SONORO; ()CRANIOSTENOSE
 ()HIDROCEFALIA; ()MICROCEFALIA; ()DISMORFOLOGIA CRANIAL: _____
 ()DESPROPORÇÃO CRÂNIO-FACIAL; ()FONTANELA AMPLA: _____
 MÍMICA FACIAL: ()SIMÉTRICA ()ASSIMÉTRICA ()AUSENTE: ()Dir. ()Esq; ()OPSTÓTONO
 ()PARALISIA: _____
 MARCHA: _____; ()PARESTESIA: _____
 ()HEMIPLEGIA; ()PARAPLEGIA; ()TETRAPLEGIA; ()MOVIMENTO CÓREO-ATETÓIDE;
 ()COGNIÇÃO COMPROMETIDA: _____
 ASPECTOS PSICO-SOCIAIS RELEVANTES: _____
 ()OUTROS: _____

EXAME ULTRASSONOGRÁFICO DE TRIAGEM:

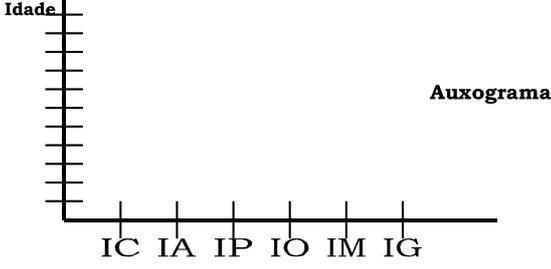
SEGMENTO CEFÁLICO:
 ()VENTRÍCULOS LATERAIS: ()Assimétricos ()Dilatação: ()Dir. ()Esq. ()Exvacuo
 ()AGENESIA/HIPOPLASIA DE CORPO CALOSO; ()DILATAÇÃO DE DEMAIS VENTRÍCULOS
 TÓRAX: Frequência Cardíaca: _____ Fluxo Cardíaco: _____
 FÍGADO: _____ BAÇO: _____ PÂNCREAS: _____
 VESÍCULA BILIAR: ()Septada ()Colelitíase; RINS: ()Dilatação Pielocalicial: ()Dir. ()Esq.
 OUTROS: _____

CONDIÇÕES GERAIS: RESUMO

FACIES: _____
 FALA: _____
 MARCHA: _____
 MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS: _____
 ()HIPOTONIA ()HIPERTONIA
 OUTROS: _____

INFORMANTE:

NOME: _____
 PARENTESCO: _____
 REAÇÕES EMOCIONAIS: ()TRANQUILA ()ANSIOSA ()NERVOSO
 CONDIÇÕES COGNITIVAS: ()CONGRUENTE ()INCONGRUENTE

FICHA DE ANAMNESE GENÉTICA E DE EXAME FÍSICO - página 11 -		
DERMATÓGLIFOS: _____		
FOTOS: ()S ()N N.º: _____	 <p style="text-align: right; margin-top: 10px;">Auxograma</p>	
OBS: _____		

EXAMES DE PROGENITORES:		
DATA	EXAME	RESULTADO
__/__/__		
__/__/__		
__/__/__		
__/__/__		
PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DE DESTAQUE DO PACIENTE:		
Resumo de Anamnese: _____		

Resumo de Exame Físico: _____		

Características Cardinais: _____		

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS: _____		

DIAGNÓSTICO/CID: _____		

TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA PROPOSTA: _____		

COMPLEMENTO DE IMUNIZAÇÃO: _____		

TERAPÊUTICA DIETÉTICA: _____		

PROGNÓSTICO: _____		

ENTREVISTADOR: _____		DATA: ____/____/____	
ANAMNESE E EXAME FÍSICO EVOLUTIVO			
DATA: ____/____/____		PROTOCOLO N.º: _____	
MUDANÇA DE ENDEREÇO:		BAIRRO: _____	
CIDADE: _____	EST.: _____	CEP: _____	FONE: () _____
DIAGNÓSTICOS: _____			
NOME: _____		D.N.: ____/____/____	
MÃE: _____	PAI: _____	OUTROS (Irmão/Tio/Avó): _____	
CUIDADOS/ALERGIAS:			
QUEIXA PRINCIPAL: _____			
HISTÓRIA PREGRESSA: _____			
VERIFICAR IMUNIZAÇÃO COMPLEMENTAR/IDADE:			
RESULTADOS DE EXAMES:			
DATA	EXAME	RESULTADO	
____/____/____			
____/____/____			
____/____/____			
____/____/____			
EXAME CLÍNICO DIRIGIDO:			
PESO: _____ ESTATURA: _____ PC: _____ Temperatura: _____ °C			
Pressão Arterial: ____/____ mmHg ()Hidratado ()Desidratado ()Eupneico ()Dispneico			
()Anictérico ()Ictérico ()Acianótico ()Cianótico			
Frequência Cardíaca: _____ bat./min. / Frequência Respiratória: _____ insp./min.			
()Tiragem ()MVR ()Roncos ()Transmissíveis: _____			
()JEC ()EC ()MV diminuído ()HT Dir. ()HT Esq. ()BRNF ()Sopro: _____			
Abdômen: ()flácido ()globoso ()distendido _____			
RHAéreas: ()normais ()diminuídos ()ausentes ()aumentados _____			
Fígado: _____ cm RCDir _____ / Baço: _____ cm RCEsq. _____			
Ouvidos: _____			
Orofaringe: ()Hiperemia / Amígdalas: ()Hipertrofiadas ()Hiperemiadas ()Purulentas			
Palato mole: ()Hiperemiado ()com Enantema ()Gengivite ()Aftas ()Halitose			
Anogenital: _____			
Tegumentar: _____		Gânglios: _____	
Músculo-esquelético: _____			
Neurológico: _____			
Ultrassom: _____			
H.D.: _____			
CONDUTA: Prevenção de Acidentes: _____			
Imunização: _____			
Dieta: _____			
PROGRAMA TERAPÊUTICO:			
Medicamento: _____			
EXAMES SOLICITADOS: _____			

ENTENDENDO A IMPORTÂNCIA DA ANAMNESE E A INTERPRETAÇÃO DO EXAME MORFOLÓGICO

A Semiologia (*Semeiologia*) origina-se do grego *semeyon* (sinal) + *logos* (discurso). Poderíamos defini-la como sendo “a arte e a ciência metodizada do diagnóstico médico, requisito indispensável para o prognóstico e a terapêutica”. Sabemos que o estabelecimento de um prognóstico genético e de um possível tratamento depende fundamentalmente de um diagnóstico preciso, pautado essencialmente em uma anamnese cuidadosa e em um exame físico detalhado.

É claro que em Genética Clínica, assim como nas outras especialidades médicas, a confirmação de uma suspeita diagnóstica poderá, em certas situações, depender do resultado de exames complementares. Com a explosão das técnicas moleculares, a aplicação clínica imediata de exames moleculares multiplicaram-se na sua disponibilidade para confirmação diagnóstica das doenças que já tiveram seus genes mapeados e identificados. Mesmo assim, apesar deste espetacular avanço no nosso conhecimento, a decisão em relação a que exames estariam especificamente indicados em um determinado caso dependeria também, em última instância, das informações obtidas através da anamnese e do exame físico. A Semiologia Genética possui aspectos diferenciados tanto no que se refere à anamnese como ao exame físico, os quais serão delineados neste capítulo.

I. ANAMNESE:

“Perguntar bem é saber muito”

(Provérbio árabe)

A anamnese utilizada na avaliação de uma patologia hereditária deve englobar os princípios gerais e a ordenação que costumam ser utilizados na semiologia das diversas especialidades clínicas, tais como obter inicialmente a identificação do paciente e saber o motivo da consulta. A ordenação da anamnese favorece o raciocínio clínico, ainda que deva-se admitir uma certa flexibilidade nesta ordenação, a medida que haja o aprimoramento e a experiência do profissional responsável pela mesma.

Apesar de que os princípios gerais são sempre os mesmos, na anamnese utilizada em Genética Clínica existem aspectos específicos que deverão ser obedecidos. Um destes aspectos seria o de dar uma ênfase bem maior à história familiar, incluindo o levantamento cuidadoso do heredograma familiar. Um detalhado registro genealógico alcançando três gerações seria o mínimo desejável, nos casos de patologia que transmite-se por herança monogênica. Deve ser dada uma atenção especial aos demais membros da família com distorfas e/ou comprometimento intelectual, mesmo que estas ocorrências sejam aparentemente diferentes daquelas apresentadas pelo propósito. Estes casos podem fornecer pistas importantes para várias patologias hereditárias, de etiologia cromossômica ou gênica.

Ainda em relação à história familiar, sabemos que as patologias genéticas não incidem necessariamente em vários membros de uma mesma família e mesmo quando isto acontece, nem sempre afetam vários membros de uma mesma geração. A eventual existência de um ou mais casos de

consanguinidade na família deve ser sempre inquirida, pois é um dado muito importante para inferir uma possível transmissão genética do tipo autossômico recessivo (*ver Capítulo 7- “Modelos Didáticos Clássicos de Herança”*).

Se o paciente for uma criança com provável síndrome citogenética, obter informação sobre a idade da mãe será muito importante. Idade materna avançada é reconhecidamente um fator predisponente para as trissomias dos cromossomos 21, 13 e 18, além da síndrome de Klinefelter.

A idade do pai, também tem que ser inquirida, pois quando avançada está associada a um risco aumentado de novas mutações. Ainda não existe um consenso a respeito do que seja idade avançada do pai. Segundo um parecer emitido pelo “*American College of Medical Genetics*”, seria a de qualquer homem com 40 anos ou mais, na época da concepção, em contraposição com a idade paterna média atual que seria de 27 anos.

No que diz respeito a história da doença atual e, mais especificamente, a data de início dos sinais e sintomas, devemos também estar cientes de que em Genética Clínica as patologias não são obrigatoriamente congênitas. Seria o caso por exemplo das várias formas de retinite pigmentar que manifestam-se somente na idade adulta. Vários tipos de distrofias musculares progressivas também costumam ter um longo período de latência antes da instalação do quadro clínico. Por outro lado, uma mesma síndrome pode ter manifestações clínicas distintas em várias idades cronológicas e na anamnese dirigida, isto deve ser levado em consideração. Assim, a síndrome de Turner no período neonatal costuma manifestar-se através de um linfedema do dorso das mãos e dos pés acompanhado de um excesso de prega nugal. Já na menina maior, a queixa principal levantada pela anamnese e que levaria a uma suspeita inicial desta síndrome seria provavelmente a baixa estatura. Caso a paciente já estivesse em idade puberal, a suspeita seria reforçada pela ausência dos sinais de puberdade, incluindo provavelmente uma amenorréia primária.

Tratando-se da avaliação de uma criança com uma síndrome dismórfica seria também mandatária na anamnese a inclusão de uma boa história gestacional e dos antecedentes perinatais. Perguntar sobre a eventual exposição da progenitora à agentes teratogênicos seria de inquestionável importância nesta situação (*ver Capítulo 2- “Entendendo a Prevenção das Dismorfologias”*).

Alguns medicamentos usados inadvertidamente por grávidas podem ter efeitos nocivos no feto e a anamnese dirigida não deve omitir esta pergunta, caso o propósito seja uma criança com malformações congênitas. Existem situações em que a grávida ingere deliberadamente um medicamento que possui efeito abortivo. Seria o caso do misoprostol que é um análogo sintético da prostaglandina E1, comercializado para o tratamento da úlcera gástrica e duodenal. No Brasil, este medicamento tem sido muito usado como abortivo pela população, sendo que a literatura associa o seu uso com possíveis efeitos de disrupção vascular.

O consumo exagerado de álcool pela progenitora pode gerar uma criança com a síndrome do álcool fetal, a qual possui sinais fenotípicos característicos. Do mesmo modo, saber se houve ou não exposição da progenitora a certas doenças infecciosas, principalmente a aquelas que são potencialmente teratogênicas em períodos gestacionais mais críticos para a

saúde do feto, seria muito importante. Ademais, saber se a mãe foi imunizada e possui uma proteção imunológica satisfatória em relação a estas doenças, seria outro parâmetro a ser investigado através da anamnese. Em alguns casos a mãe dispõe dos resultados dos exames de titulação de anticorpos para TORCH, o que facilita a documentação da história.

O tipo de parto e o resultado da avaliação do recém-nascido através do boletim de Apgar no primeiro e no quinto minuto de vida são também parâmetros de grande importância.

Perguntar sobre as medidas antropométricas ao nascimento são de enorme importância para saber se o recém-nascido foi PIG ou GIG, parâmetros esses que caracterizam síndromes microssômicas ou macrossômicas.

O desenvolvimento neuropsicomotor, a sociabilidade, a escolaridade e o perfil comportamental da criança também deverão ser avaliados através da anamnese.

O alto e insubstituível significado psicoterapêutico da anamnese e do exame físico observado nas diversas especialidades clínicas, não deve ser esquecido quando se lida com doenças hereditárias ou síndromes de um modo geral. O paciente adulto que possui uma doença hereditária que conduz a sequelas mais graves carrega consigo um resquício de inconformismo e de revolta, sem falar na sensação de discriminação dentro da sociedade. Quando além de possuir a doença houve uma transmissão da mesma para sua prole, pode existir ademais um sentimento de culpa muitas vezes não exteriorizado. O contato pessoal com o médico que irá fazer a anamnese e o exame físico, oferece uma grande oportunidade para o alívio da tensão emocional e para extravasamento das expectativas que costumam estar presentes nestas situações.

É muito discutida a questão de a criança maior com uma síndrome genética dever ou não assistir a anamnese junto aos progenitores que a trouxeram à consulta. Quando trata-se de uma criança muito pequena, ou com uma síndrome que compromete profundamente a área cognitiva do paciente a ponto dele não poder compreender o que se comenta a sua volta, esta questão torna-se irrelevante. Mas, naqueles casos em que a síndrome preserva esta capacidade seria prudente afastar a criança discretamente da sala de consulta, se houver razão para crer que ela vai deixar-se influenciar pelas palavras ouvidas e interpretá-las fantasiosamente, sofrendo assim consequências nocivas para seu equilíbrio psíquico. A questão torna-se particularmente delicada quando trata-se de discutir uma doença hereditária de mau prognóstico. Poderíamos citar dezenas de exemplos desta situação, mas tipicamente seria o caso de um menino afetado pela distrofia muscular progressiva tipo Duchenne e que possui plena consciência de sua dramática situação.

II. EXAME CLÍNICO-MORFOLÓGICO DIRIGIDO:

Em Genética Clínica o exame físico segue os princípios gerais daquele que é praticado pelo pediatra e pelo clínico de adultos. No entanto, face a uma criança ou adulto com uma síndrome dismórfica, uma ênfase muito maior deverá ser dada ao aspecto morfológico do exame físico. Isto significa que ele deverá ser pautado em um cuidadoso detalhamento da inspeção e da

mensuração sistemática. Este tipo de exame, apesar de ser extremamente simples, pode provocar dificuldades na sua execução para quem não está acostumado a fazê-lo rotineiramente.

Mesmo que já se tenha um diagnóstico síndrome provisório inicial, detalhes específicos da patologia, que supõe-se existir, podem ser verificados durante o exame físico para uma confirmação diagnóstica, mas jamais deve-se deixar de fazer uma propedêutica completa em todos os casos. Ainda que todos os segmentos corporais devam ser examinados, sem exceção, quando trata-se de crianças, o examinador deverá tentar minimizar o trauma que pode representar o ato de desnudar, imobilizar e interferir fisicamente em um ser que se julga agredido e totalmente impotente para impedir que isto aconteça.

II.1. Aspecto Geral:

A impressão geral e inicial que temos de um paciente que vemos pela primeira vez é uma sensação de impacto e, por este motivo, ela deve ser bem absorvida pelo examinador. Através da impressão visual que temos do seu “todo” ou do “*gestalt*”, podemos em algumas situações chegar até a vislumbrar e arriscar fazer um diagnóstico síndrome. Essa impressão do “*gestalt*” é a mesma que acontece quando estamos andando distraidamente pela rua e de repente, no meio de uma multidão de pessoas, reconhecemos um amigo. Certas pessoas possuem uma maior aptidão inata para este tipo de reconhecimento e costumamos até dizer que elas são dotadas de uma excelente memória fotogênica.

Em Genética Clínica o “*gestalt*” adquire uma importância fundamental, já que em diferentes síndromes os traços faciais são instantaneamente identificáveis e o diagnóstico pode ser firmado pelo reconhecimento de um padrão síndrome. No entanto o diagnóstico pelo “*gestalt*” é uma abordagem perigosa para o clínico inexperiente. Portanto, devemos tomar o cuidado de garantir que os outros aspectos do exame físico do paciente sejam compatíveis com nossa suposição diagnóstica. Exemplificando, seria o caso de uma criança com traços faciais sugestivos de síndrome de Cornelia de Lange. No entanto, o diagnóstico tornar-se-ia crescentemente improvável se a estatura e o perímetro cefálico fossem normais e se o desenvolvimento neuropsicomotor não estivesse significativamente retardado. Do mesmo modo, se os traços faciais sugerissem a possibilidade de uma síndrome de Williams, mas o nível de comprometimento intelectual fosse muito acentuado, provavelmente teríamos que reconsiderar a nossa hipótese diagnóstica inicial.

Mesmo que a inspeção inicial não nos forneça de imediato, uma suposição diagnóstica específica poderá, pelo menos, nos permitir aquela sensação do “*dejà vu*”, ou seja, um sentimento de que já vimos um aspecto semelhante em outro paciente ou em alguma figura de livro. Por isto é que a impressão geral que temos do paciente, embora sendo subjetiva, é mesmo assim de importância fundamental e deve ser cultivada. Através dela o pediatra ou o clínico de adultos irão aprimorar a sua capacidade para fazer diagnósticos provisionais, muitas vezes com o paciente ainda na sala de espera, ou quando ele apenas entra na sala de consulta.

II.2. Medidas Antropométricas:

Dentre os métodos e técnicas para o exame clínico, a antropometria é aquele que reúne os parâmetros mais utilizados e valorizados com indicadores de saúde. Para tanto, faz-se necessário que observem-se as regras e que mantenha-se o rigor na obtenção das medidas, sem o que todo o processo ficará comprometido.

Foram desenvolvidas pesquisas para definir quase todos os parâmetros de crescimento (peso, estatura, perímetros e pregas) na espécie humana. Passamos então a contar com tabelas de referência que, se por um lado são as ferramentas destinadas ao auxílio no raciocínio diagnóstico, por outro exigem um conhecimento ainda mais profundo das limitações e cuidados com a interpretação das informações coletadas com estas técnicas.

Multiplicaram-se nas últimas décadas as tabelas ou gráficos de referência para vários parâmetros físicos que possuem um interesse mais específico para o geneticista clínico ou para o dismorfologista. Assim temos atualmente disponíveis, além de parâmetros direcionados para avaliação geral da população, o aparecimento de diversos gráficos direcionados à indivíduos reconhecidamente portadores de síndromes genéticas específicas.

Várias patologias genéticas acompanham-se não só de modificações estaturais, mas também de assimetrias corporais. Deste modo a prática da antropometria reveste-se de importância, na mesma medida em que também demanda treinamento e avaliação dos profissionais para que aprendam e que possam interpretar seus resultados. Cada variável como peso, estatura, tamanho da orelha, tamanho do dedo médio, etc., possui características, referências e interpretações próprias.

II.2.a) *Peso corporal:*

O peso corporal é a medida mais frequentemente utilizada na prática médica. Exige uma balança aferida, apropriada, previamente regulada e tarada (idealmente antes de cada medida).

Para se pesar crianças de até 2 anos de idade, recomenda-se a balança de bebês, sendo que a partir desta idade será utilizada a balança comum de coluna. Os pacientes deverão idealmente estar despidos, caso contrário deverá ser descontado do peso total obtido o equivalente ao peso das roupas.

II.2.b) *Estatura corporal:*

O termo estatura compreende o comprimento (medida com o indivíduo deitado) ou a altura (medida com o indivíduo em pé). Ambos os procedimentos exigem técnica específica e rigor na avaliação.

O comprimento, a ser avaliado principalmente nas crianças menores de dois anos, deve ser medido com a criança deitada sobre superfície macia e firme, com o limite superior fixo e ajustado ao polo cefálico superior (sem compressão) e o limite inferior móvel, ajustado ao plano plantar. Ambos deverão estar formando um ângulo reto com a superfície horizontal. Pelas características próprias da idade, este procedimento ficará em muito facilitado com a presença de uma pessoa auxiliar, idealmente a própria mãe, que deverá permanecer na cabeceira da criança. Na prática diária utiliza-se o Antropômetro de Harpender, que por ser portátil mostra-se mais adequado.

Em crianças maiores de dois anos, que já conseguem permanecer em pé sem apoio, durante o exame, prefere-se medir a estatura. Sob superfície

plana ergue-se anteparo vertical, perpendicular ao plano horizontal, onde encontra-se a escala métrica. Com a criança em pé, deve-se manter os calcanhares, a região glútea, as costas e o pólo occipital cefálico junto ao anteparo. Com o esquadro móvel sobre o polo cefálico superior, sem compressão, projeta-se a medida sobre a escala métrica e faz-se a leitura. Este aparelho é conhecido como Antropômetro de Escala Móvel e apresenta leituras mais acuradas do que aquelas descritas com o uso de antropômetros associados a balanças e que podem diminuir a estatura medida em função do peso do indivíduo.

Na avaliação longitudinal dos pacientes, medidas seriadas são aplicadas nos gráficos de percentil específicos, adequados para cada sexo. Estes gráficos tanto podem utilizar desvios padrão da média como também utilizar percentis.

II.2.c) *Proporções corporais:*

Com o crescimento diferenciado do tronco e dos membros inferiores, as proporções entre estes dois segmentos alteram-se com a idade. Esta relação é de valor para o exame físico, pois alguns agravos implicam modificações ora com o menor crescimento do segmento inferior (Acondroplasia, por exemplo) ou do segmento superior (patologias com desvios do eixo da coluna vertebral), ora com maior crescimento dos membros inferiores (síndrome de Klinefelter). De maneira prática, o segmento inferior corporal é a distância entre o solo e o bordo superior da sínfise púbica, estando o indivíduo em pé e com os pés ligeiramente afastados para que se possa posicionar a fita métrica. O segmento superior será a estatura menos o segmento inferior.

II.2.d) *Envergadura:*

A medida da envergadura deverá ser tomada com o indivíduo em pé ou sentado corretamente, ou seja, com os braços abertos formando ângulo reto com o corpo. Posicionada por trás do paciente, a fita métrica deverá ser estendida da ponta de um dos dedos médios até a extremidade do outro dedo médio. Os valores encontrados mostram maior significância quando correlacionados com a estatura e comparados com o esperado para a idade e para o sexo. Esta verificação é útil em algumas síndromes que provocam uma baixa ou uma alta estatura desproporcionada.

III. PELE E ANEXOS:

O exame da pele exige boa iluminação, dando-se toda preferência à luz natural. Observa-se a presença de discromias, pois elas podem estar presentes em várias patologias hereditárias e podem manifestar-se através de acromia, hipocromia ou hiperacromia.

No Albinismo existe ausência total de pigmento melânico e caracteriza-se pela acromia. Manchas acrômicas, irregulares ou em disposição bizarra, já surgindo na primeira infância, caracterizam a hipomelanose de Ito. Manchas hipocrômicas no tronco e extremidades aparecem como primeira manifestação da esclerose tuberosa. Manchas escuras tipo “*café au lait*”, em número maior que cinco e de mais de um centímetro de largura, sugerem

Neurofibromatose.

Deve-se observar a presença de lesões cutâneas papulares, vesiculares, bolhosas, cicatriciais e queratinizantes (ictioses) que costumam estar associadas a defeitos da derme e epiderme. Observa-se também a presença de nevos vasculares.

A elasticidade da pele deve ser avaliada. Um aumento da elasticidade pode ser encontrado na síndrome de Ehlers-Danlos.

IV. CRÂNIO E COURO CABELUDO:

IV.1. Crânio:

As dimensões e a forma do crânio são definidas através de uma mensuração correta. Sabe-se que o crescimento da caixa craniana ocorre em função do volume cerebral e que as medidas do perímetro cefálico, durante os seis primeiros meses de vida, descrevem de maneira precisa este crescimento. Posteriormente e até os quatro anos de idade, deve-se avaliar esta medida, correlacionando com os padrões de referência, procurando-se afastar condições sindrômicas que cursam com micro ou macrocrania.

A correta disposição da fita métrica com vistas a avaliar-se o maior diâmetro da caixa craniana é fundamental. Deve-se tomar como referência a glabella como limite anterior e o pólo occipital como o posterior, com o cuidado de não se incluir parte do pavilhão auricular nesta medida. A fita, inextensível, deverá ser mantida justa à superfície cutânea sem pressão excessiva. Valores menores ou maiores do que os limites de normalidade, bem como o menor ou maior aumento detectado por medidas seriadas, são indicativos de situações de risco e, portanto, passíveis de investigação diagnóstica.

IV.2. Fontanelas:

Deve ser palpada em lactentes e geralmente permanece aberta até os 18 meses de idade. A fontanela posterior tem dimensões muito menores que a anterior e costuma fechar-se no segundo mês de vida. Em cerca de 60% das crianças com a síndrome de Down encontra-se uma terceira fontanela, um pouco acima da fontanela posterior. Ela também pode estar presente em crianças normais, mas em apenas 5% delas. Algumas displasias ósseas acompanham-se de aumento das fontanelas.

IV.3. Cabelos:

Observa-se a quantidade, cor, textura e implantação dos cabelos no crânio. A pilosidade exagerada (hirsutismo ou hipertricose) como a ausência localizada ou generalizada de cabelos, podem ser manifestações de doenças sistêmicas. A cor dos cabelos também é alterada em algumas patologias. Isto acontece no albinismo generalizado, ao passo que uma mecha de cabelos brancos estaria presente no albinismo parcial ou na síndrome de Waardenburg.

V. FACE:**V.1. Geral:**

Inicia-se o exame da face com uma simples, mas cuidadosa inspeção, a qual pode nos fornecer de imediato dados subjetivos muito importantes. As vezes, esta primeira impressão de uma “fácies sindrômica” pode ser decisiva para uma suspeita diagnóstica inicial. Posteriormente, medidas antropométricas da face permitirão de modo objetivo uma distinção mais precisa entre o normal e o anormal. Estas medidas fornecem importantes índices para o raciocínio diagnóstico com base na presença de dismorfismos e outras alterações conformacionais, bem como processos que venham a comprometer o desenvolvimento dos lobos cerebrais (principalmente o frontal), do globo ocular e da arcada dentária, entre outros.

São essenciais boas fotografias, especialmente para o registro de traços faciais anormais que não possam ser descritos verbalmente com precisão. As fotografias também serão de ajuda inestimável após os procedimentos clínicos, durante a pesquisa da literatura, ou ao ser solicitada a opinião de especialistas. Atualmente a fotografia digital permite, inclusive, o envio das fotos via Internet para obter uma opinião de especialistas sediados em centros médicos internacionais.

Certos dismorfismos faciais são auferidos apenas por uma avaliação subjetiva, como seria o caso da assimetria entre as hemifaces, de um abaulamento frontal, ou de uma hipoplasia malar ou maxilar. Também seria subjetiva a apreciação da posição do queixo em relação à face. No entanto, neste último caso, existe uma definição objetiva daquilo que deva ser considerado como queixo normal, prognatismo mandibular ou retrognatismo mandibular. No queixo normal, ele situa-se entre o plano frontal anterior e o posterior. No retrognatismo o queixo está atrás do plano frontal posterior e neste caso a micrognatia costuma acompanhar o retrognatismo. Já no prognatismo mandibular, o queixo e o lábio inferior estão adiante do plano frontal anterior, como mostra a Figura 3.6.

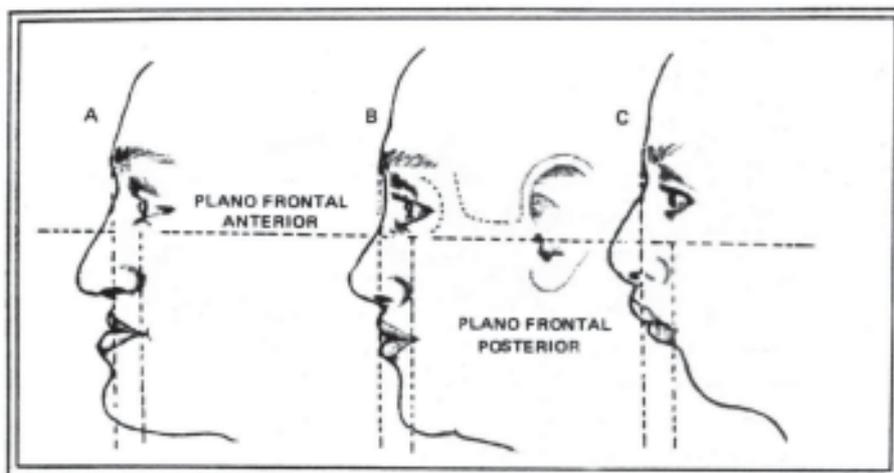


Figura 3.6: Interpretação dos desvios de posição mentoniana (com ou sem micrognatia). Em A-Prognatismo; B-Normal e C-Retrognatismo

V.2. Olhos e Região Orbitária:

A distância entre os olhos tem grande importância em dismorfologia porque reflete o processo de crescimento do lobo frontal do cérebro durante o crescimento. A simples impressão clínica de que existe um aumento da distância entre os olhos é imprecisa, pois tanto pode advir de um aumento da distância entre as órbitas (hipertelorismo ocular) ou do aumento da distância entre os cantos internos dos olhos (telecanto). Para diferenciar uma possibilidade da outra, deve-se obter medidas precisas. Com um Paquímetro ou com um Compasso, com as extremidades protegidas por uma fita, medem-se as distâncias intercantal interna (DICi) e intercantal externa (DICE), o comprimento das fendas palpebrais e, se possível, a distância interpupilar (IP).

A distância intercantal interna é a distância entre as duas bordas mediais das pálpebras (bordos nasais) enquanto que a intercantal externa é a distância entre as duas bordas palpebrais laterais (bordos laterais), como é mostrado na Figura 3.7 (ver Figura 3.41). A distância interpupilar é muito difícil de ser medida em crianças devido à movimentação involuntária dos olhos, já que requer que o paciente esteja olhando fixamente para frente. Neste caso, ela poderá ser obtida indiretamente pela fórmula: $IP = 0,7 + (0,59 \times DICi) + (0,41 \times DICE)$, ou então através do gráfico de conversão. A medida destas distâncias com régua está sujeita a grandes erros devido a paralaxe.

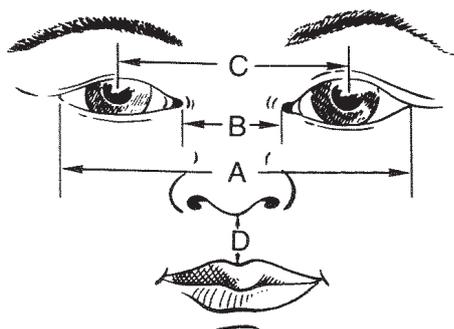


Fig. 3.7: **A:** distância intercantal externa; **B:** distância intercantal interna; **C:** distância interpupilar; **D:** distância naso-labial (Feingold M. e Col. 1974).

Através de gráficos de percentil específicos, verificamos se existe hipertelorismo quando a distância interpupilar é maior do que +2 desvios-padrão e, ao contrário, se está menor que -2 desvios-padrão, existe hipotelorismo. Se apenas a distância intercantal interna está acima de +2 desvios-padrão, trata-se de telecanto (Figura 3.32 letra G). Se a fenda palpebral é pequena dizemos que existe uma blefarofimose e existem algumas síndromes dismórficas onde este sinal clínico está presente, como é o caso da blefarofimose congênita (Figura 3.32 letras E/F).

A fenda palpebral normalmente não apresenta inclinação. Quando existe obliquidade voltada para cima dizemos que ela é “mongolóide” e quando ela se volta para baixo, é dita “anti-mongolóide”. Cerca de 4% das pessoas normais apresentam fenda palpebral com leve inclinação para cima (Figura 3.43 e 3.44).

A ptose palpebral pode ser uma característica familiar, mas também está presente em várias síndrome malformativas, geralmente associada a outras dismorfias. Seria o caso da síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

A prega epicântica é uma prega cutânea sobressalente situada no canto interno dos olhos, devida ao achatamento da base do nariz ou ao excesso

de pele. Pode estar presente em várias síndrome dismórficas. No entanto, ela também ocorre em cerca de 1/3 dos recém-nascidos normais, desaparecendo em torno dos 4 anos devido ao aumento da altura da raiz do nariz (Figura 3.32 letra D).

O exame do globo ocular pode fornecer uma série de informações valiosas como a presença de opacificação da córnea, alteração de volume, heterocromia de íris, ausência parcial da íris (coloboma de íris), estrabismo ou nistagmo. As manchas de Brushfield são pontos com alteração da pigmentação, situados circularmente na periferia da íris. São encontradas em cerca de 20% das pessoas normais, mas chega a estar presente em 80% dos pacientes com síndrome de Down. A aniridia (ausência ou hipoplasia da íris) é geralmente bilateral e pode estar associada com o tumor de Wilms.

V.3. Pavilhão Auricular:

A medida do pavilhão auricular tem mostrado-se de utilidade diagnóstica em algumas síndromes genéticas, principalmente na síndrome de Down, quando costuma-se ser menor do que o limite inferior da normalidade (P03). Para tanto, deve-se avaliar o maior eixo vertical da orelha, que inclui o bordo inferior do lóbulo e chega até a extremidade superior do pavilhão auricular. Os valores de referência são descritos na Figura 3.8.

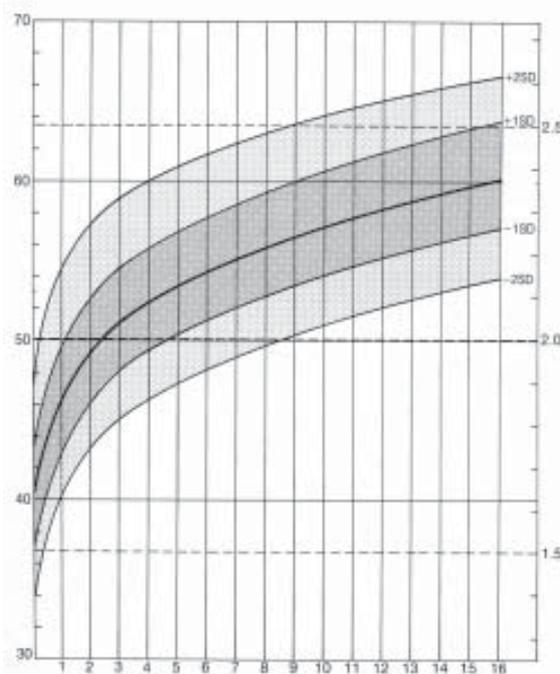


Fig. 3.8: Crescimento da orelha em ambos os sexos do nascimento aos 16 anos (Feingold & Bossert 1974).

Considerar uma orelha com baixa implantação é uma impressão puramente subjetiva e baseia-se em muitas variáveis, tais como a presença associada de uma abóbada craniana elevada, uma mandíbula pequena, um pescoço curto ou uma rotação posterior da aurícula ao redor do seu eixo. Esta impressão subjetiva também sofre a influência da posição da cabeça do paciente em relação à posição dos olhos do observador. A extensão do pescoço do paciente faz com que a orelha pareça ter uma baixa implantação, como mostra a Figura 3.9 e Figura 3.45.

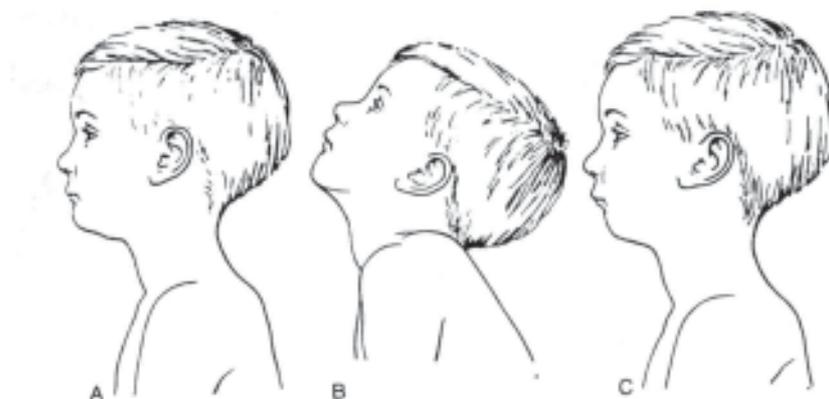


Fig. 3.9: Influência da posição da cabeça em relação ao observador para a implantação da orelha.

V.4. **Nariz:**

A morfologia do nariz é variável, podendo ser considerado pequeno, grande, estreito, largo, achatado, bulboso, proeminente, convexo, ou côncavo. Várias síndromes dismórficas acompanham-se de alterações típicas do nariz, como acontece com o assim chamado “nariz de pássaro” na síndrome de Seckel, o nariz pequeno com narinas antevertidas na síndrome de Cornelia de Lange e a hipoplasia das narinas na síndrome óculo-dento-digital e na síndrome oro-digito-facial. No exame do nariz, deve-se verificar se existe anomalia do septo nasal, como desvio, alargamento, estreitamento e alteração de tamanho. A ponta do nariz pode apresentar uma chanfradura central ou um alargamento.

V.5. **Filtro e Boca:**

O comprimento do filtro é medido com o auxílio de um Compasso, indo da base da columela até a base do lábio superior, na depressão da linha média. Os valores da medida são plotados em gráficos específicos. Do mesmo modo procede-se para avaliar o comprimento da boca. Quando este comprimento está acima ou abaixo de + ou de -2 desvios-padrão na curva do percentil fala-se em macrostomia e microstomia, respectivamente.

Em relação aos lábios, avalia-se sua espessura e a presença de fossetas labiais. A presença de uma eventual fissura labial também deve ser observada.

A cavidade oral deve ser cuidadosamente examinada. O tamanho e o aspecto da língua devem ser avaliados. Na síndrome de Down existe uma falsa impressão de macroglossia, mas na realidade é a cavidade bucal pequena e a hipotonia lingual que conduzem a este fenômeno. Já na síndrome de Beckwith-Wiedemann existe uma macroglossia verdadeira, podendo, inclusive, ser assimétrica (hemiipertrofia lingual).

O palato pode ser alto ou ogival, ou apresentar fissuras congênitas isoladas ou associadas a várias síndromes dismórficas. Os dentes e as gengivas também devem ser examinados para verificar a presença de possíveis alterações. Devem ser observados tanto a quantidade como o aspecto dos dentes. Quanto às gengivas, pode existir uma hipertrofia associada a algumas síndromes.

VI. PESCOÇO:

No pescoço podem estar presentes cistos do ducto tireoglossal, que aparecem como massas císticas na linha média anterior, em posição mais alta, muito móveis. Cistos branquiais são palpados como massas císticas, pouco móveis, às vezes fistulizadas, no terço superior do músculo esternocleidomastoídeo. Massa palpável no terço médio-inferior deste músculo significa um torcicolo congênito.

O excesso de pele frouxa na nuca ou pterígio coli deve ser pesquisado. Pacientes com pescoço muito curto ou com pterígio coli costumam apresentar uma implantação baixa dos cabelos na nuca.

VII. TÓRAX:

Inicialmente são feitas as medidas torácicas. A circunferência torácica (PT) e a distância intermamilar (DIM) são obtidas passando-se a fita métrica sobre os mamilos. A relação DIM/PT é calculada e aplicada ao gráfico do percentil. A distância intermamilar está aumentada se a relação DIM/PT estiver acima de +2 desvios-padrão.

Anotam-se os dismorfismos do tórax, ombros e esterno. O tórax pode ser longo ou curto, largo ou estreito, assimétrico, em forma de sino ou em forma de barril. O esterno pode ser proeminente dando ao tórax a forma de peito de pombo (tórax em quilha ou "*pectus carinatum*") ou deprimido, dando ao tórax a forma de peito de sapateiro (tórax infundibuliforme, ou "*pectus excavatum*").

Os ombros podem ser largos ou estreitos, rodados internamente ou deslocados. Palpam-se as clavículas e as escápulas que podem ser hipoplásicas ou até mesmo ausentes. Na deformidade de Sprengel, uma ou ambas as escápulas estão em posição mais alta e há limitação da movimentação do braço no lado afetado.

Os mamilos podem apresentar-se hipoplásicos, na sua forma anormal. Mamilos supranumerários podem estar presentes ao longo da linha mamária primitiva (politelia). Pterígio axilar quando presente, deve ser anotado.

VIII. ABDOME:

O abdome pode ser plano, globoso ou escavado. Em crianças até a idade pré-escolar ele é normalmente globoso. As anomalias menores mais comumente encontradas nesta região são a hérnia umbilical e a diástase dos músculos retos abdominais.

A presença de hérnia umbilical pode ser constatada em crianças normais brancas até a idade de 2 anos e nas de raça negra até os 7 anos.

Na onfalocela, as vísceras abdominais, recobertas apenas por peritônio, herniam-se através da região umbilical e supra-umbilical. O saco herniário pode ser muito grande, chegando inclusive a abrigar o fígado. A evisceração congênita mais grave, sem saco membranoso, que ocorre por defeito da estrutura da parede abdominal anterior, denomina-se gastrosquise ou gastroenterosquise.

IX. GENITÁLIA EXTERNA E PERÍNEO:

Nos meninos examina-se o pênis e a bolsa escrotal. O pênis deve ser medido esticado utilizando-se uma régua indo da sua base para a ponta, fazendo-se uma compressão sobre a gordura da região pubiana. Esta medida é plotada em um gráfico. Um comprimento do pênis inferior a -2DP da média para a idade será considerado um micropênis. Este micropênis pode estar presente isoladamente ou associado a outras anomalias da genitália externa, do tipo criptorquidia e hipospádia, constituindo o que chamamos de ambiguidade genital e que eventualmente dificultaria uma atribuição de sexo. (Ver Anamnese).

Normalmente os genitais externos crescem muito pouco até o início da puberdade e o desconhecimento deste fato pode levar alguns pais à errônea impressão de que o pênis do filho é anormalmente pequeno. Ademais nos meninos obesos, a gordura situada na região pubiana pode embutir uma grande parte do pênis normal, o que daria uma falsa impressão de existir um pênis hipoplásico. Alguns meninos também entram em puberdade mais tardiamente, obedecendo a uma programação constitucional e fisiológica e esta variação normal do seu desenvolvimento deve ser levada em consideração no exame clínico. Já um pênis com comprimento superior a +2DP da média para a idade, será considerado grande.

O meato uretral normalmente desemboca na ponta da glândula peniana. Quando a abertura do meato uretral localiza-se na superfície dorsal ou superior do pênis dizemos que existe uma epispádia, mas esta é uma anomalia bastante rara. Ao contrário, quando a abertura do meato uretral situa-se na face ventral do pênis, dizemos que existe uma hipospádia. Segundo sua localização a hipospádia pode ser classificada em proximal, média ou distal. Os dois últimos tipos podem acompanhar-se de uma curvatura anormal do pênis no sentido ventral, devido à fibrose do corpo esponjoso, da fâscia de Buck e da pele peniana.

Na bolsa escrotal verifica-se a existência de anomalias do tipo hipoplasia ou bifidez. Procura-se localizar os testículos dentro da bolsa escrotal. A avaliação do tamanho do testículo tem grande importância. Gônadas pequenas ou microorquidia estão presentes em estados intersexuais de vários tipos, como na síndrome de Klinefelter e em casos de ambiguidade genital. No caso de testículos grandes (macroorquidia) trata-se de uma manifestação detectada no exame físico, que pode estar presente em pacientes com a síndrome do X frágil, podendo ser uni ou bilateral.

Caso as gônadas estejam ausentes, procura-se localizá-las em algum ponto do seu trajeto normal de descida e verifica-se a possibilidade de levá-las para dentro da bolsa. Na assim chamada “ bolsa escrotal em sela de montar “ existe uma dobra de pele acima da base peniana, por migração incompleta das pregas lábio-escrotais. Ela pode estar presente na síndrome de Aarskog, associada a outras dismorfias.

O exame da genitália feminina revelará normalmente a existência de três orifícios, que correspondem às aberturas da uretra, vagina e ânus, respectivamente. A presença de um único ou de somente dois orifícios aponta para a presença de anomalias anorretais ou ambiguidade da genitália. Quando existe uma hipoplasia dos pequenos lábios pode-se ter uma falsa impressão

de hipertrofia do clitóris. A sinéquia dos pequenos lábios (fusão consequente a processos inflamatórios recorrente, na grande maioria das vezes associada à higiene inadequada) pode impedir a visualização do orifício vaginal.

O processo de instalação da puberdade pode ser avaliado e acompanhado no exame físico pela apreciação dos critérios de Tanner para os dois sexos.

X. MEMBROS:

O comprimento palma-dedo é importante referência para o diagnóstico de certas condições genéticas que acompanham-se de braquidactilia ou aracnodactilia. A relação palma/dedo deve ser tomada medindo-se:

- **Palma:** Distância entre a prega distal do punho e a prega de flexão proximal do dedo médio (Figura 3.10);
- **Dedo:** Distância entre a prega de flexão proximal e a ponta do dedo médio;
- **Mão:** Distância entre a prega distal do punho até a ponta distal do dedo médio (palma + dedo médio).

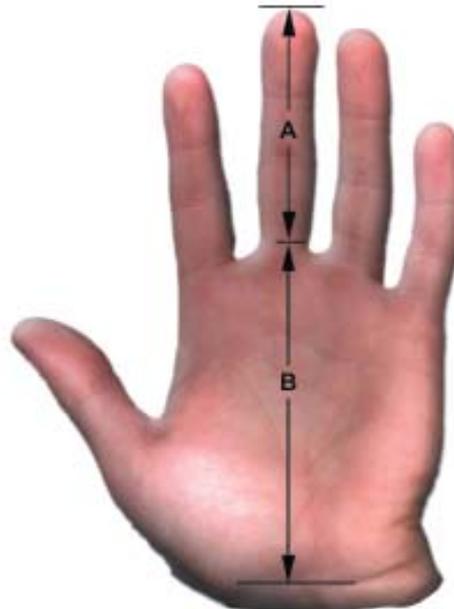


Fig. 3.10: **A:** Limites para definir tamanho do dedo médio; **B:** Limites para definir tamanho da palma; **A + B:** Determinam o comprimento da mão.

Examinam-se os dedos das mãos e dos pés. Pode haver agenesia de algum dedo ou aumento no número de dedos (polidactilia). Na polidactilia verdadeira, o dedo adicional possui estrutura óssea. É frequente observar dedo adicional ligado ao quinto dígito da mão por apêndice cutâneo. Quando a polidactilia ocorre no lado esquerdo da mão ela é dita pós-axial e no lado radial ela é pré-axial. A ausência de um ou mais dedos é denominada de ectrodactilia.

Os dedos podem apresentar tamanhos desproporcionais, devido a hipoplasia de um ou mais deles. Clinodactilia (dedo recurvado) é anomalia frequente no dedo mínimo das mãos. A sindactilia pode ser óssea ou cutânea e é devido à separação incompleta dos dedos. Dedos em flexão (camptodactilia) ocorrem devido ao encurtamento dos tendões;

- **Dermatóglifo:** Expressão dos padrões de distribuição dos sulcos e cristas

dérmicas, que determinam a individualidade como modelos característicos, cuja ampla variabilidade possibilita uma identificação e, por ser inalterável, é de grande importância em Medicina Legal. Por tratar-se de um parâmetro, cuja diferenciação ocorre entre a 12^a e a 23^a semana de vida intra-uterina, sofrendo alterações de transtornos gênicos cromossômicos e influências ambientais, foram estudados e padronizados modelos específicos que diferenciam as síndromes clínicas reconhecidas em Genética Médica, existindo alguns tipos básicos de impressões: O arco, a presilha e o verticílio nos dígitos; e os trirádios com, além dos três principais sulcos dérmicos, as pregas de flexão e pregas simiescas.

XI. COLUNA VERTEBRAL:

Anomalias visíveis na coluna vertebral, como fistula dermoide, cistos e meningocele, podem ocorrer ao longo da coluna, desde o cóccix até o crânio.

Avalia-se a postura da coluna vertebral: A lordose lombar é fisiológica em crianças, ao passo que a cifose, com angulação acentuada da coluna torácica, é patológica. A escoliose, ou seja, a curvatura lateral da coluna, é facilmente visualizada quando o paciente curva-se para a frente.

DISMORFOLOGIA DO CRESCIMENTO E DO DESENVOLVIMENTO

- Importantes Considerações dos Desvios Fenotípicos -

A formação e o subsequente desenvolvimento do ser humano envolvem processos extremamente complexos, que ainda não são bem compreendidos, mas estão, progressivamente, sendo estudados e envolvidos por grandes mudanças, através da Genética Clínica Molecular dirigida à Biologia do Desenvolvimento.

Recentes estudos enfatizam que a diferenciação celular gera a morfogênese, que caracteriza a forma e a estrutura da organização tecidual que desenvolve-se a partir de uma expressão da hiperplasia celular, cuja pluripotencialidade de diferenciação do grupo celular é produto de genes cuja heterogeneidade causa mutações nos diferentes e distintos locus gênicos de desenvolvimento, dando um enfoque molecular ao estudo da embriologia humana que expressa os seus primórdios em alguns genes, tais como:

- **Genes do Receptor de Fator do Crescimento de Fibroblastos** (FGFR = *Fibroblast-Growth-Factor Receptor*), sendo que o gene de Fator de Crescimento do Fibroblasto (FGF) foi reconhecido em nove diferentes subtipos: **FGF1** no cromossomo 5q31, associado a proliferação e migração endotelial; **FGF2** no 4q25; **FGF3** no 11q13, relacionado com o desenvolvimento da orelha; *FGF4* também no 11q13, associado a sarcoma de Kaposi, câncer de estômago e as células germinativas; **FGF5** no 4q21, inibidor do crescimento de cabelos; **FGF6** no 12p13, associado a câncer de mama (oncogene *bst2*); **FGF7**, associado ao desenvolvimento da epiderme e morfogênese do trato respiratório baixo; **FGF8**, associado a proliferação de células tumorais androgênico-dependentes e **FGF9**, associado a proliferação das células da glia.

- **Genes T-BOX (TBX):** A mutação no cromossomo 12 por deleção do **TBX5**, causa uma desordem autossômica dominante, onde evidencia-se cardiopatia

congenita com defeito de septo atrial, anomalia de redução dos membros e hipoplasia do eixo radial, notadamente caracterizando a síndrome de Holt-Oram (*ver Capítulo 15- “A Genética das Cardiopatias Congênitas”*).

- **Genes das proteínas “dedo de zinco”** (ZFY = **Zinc Finger genes**): O termo traduzido para “dedo de zinco” refere-se a projeção em alça, formada pela série de quatro aminoácidos formando um complexo com o íon zinco. Sabe-se que genes contendo ‘Zinc Finger’ são capazes de modificar a transcrição e quando isso ocorre, por exemplo num determinado gene do cromossomo 7 (7p13), envolvendo uma deleção ou translocação do segmento definido como *GLI3*, gera o fenótipo do cefalopolissindactilia, definido como síndrome de Greig; enquanto que uma alteração mutacional nesse mesmo locus caracteriza a síndrome de Pallister-Hall, que é expressa por ânus imperfurado, hamartomas hipotalâmicos e polidactilia. Outras mutações da estrutura do ‘Zinc Finger’, quando ocorrem na estrutura do cromossomo 11, podem acarretar tumor de Wilms e um distúrbio do desenvolvimento sexual com genitália ambígua, insuficiência renal crônica e nefrite, que comporta o epônimo de síndrome de Denys-Drash;

- **Genes PAX** (*Paired-Box genes*): Gene envolvido com função de desenvolvimento da acuidade auditiva neurosensorial e de pigmentação, que quando sofre mutação envolvendo o **PAX3** (no cromossomo 2q35-q37) causa a síndrome de Waardenburg, que é caracterizada pelo principal modelo de surdez hereditária, expressando duas principais variantes, a I e a III, esta última manifestando anomalias de membros, com hipoplasia do segmento superior, limitação articular e malformações digitais; e a forma clássica manifestada por despigmentação em mecha branca nos cabelos, vitiligo, heterocromia de íris e hipoacusia (*ver Capítulo 31- “Principais Síndromes Baseadas em Evidências”*). A perda da função normal do gene PAX3 ocorre em três principais segmentos exercendo, a nível do neuro-epitélio e dos dermatomiótomos, bem como em população celular da crista neural de camundongos, uma alteração da pigmentação melanocitária, que expressa-se clinicamente como vitiligo. Enquanto que as células defeituosas da crista neural geram um comprometimento do ouvido interno, acarretando uma hipoacusia ou uma anacusia e as alteração de posicionamento de células mensequimáticas da crista neural, acarretam um redundante excesso tecidual inter-orbital e um comprometimento defeituoso do desenvolvimento dos esboços embrionários dos membros, que podem ser proximal-distal, antero-posterior e dorso-ventral e mais frequentemente há a expressão do segundo (2º) e terceiro (3º) segmento. E a mutação do **PAX6** (no cromossomo 11p13) causa a associação WAGR, caracterizada por aniridia, tumor de Wilms anomalia genital e comprometimento intelectual, herdada por um modelo dominante de alta penetrância (*ver Capítulo 26- “Audiologia Clínica – Como e Quando Avaliar. Achados nas Principais Síndromes Genéticas” e Capítulo 27- “O Trabalho Fonoaudiológico nas Malformações Crânio-faciais e nos Quadros Síndrômicos”*);

- **Genes SOX** (*Tipo SRY HMG Box*): O gene SRY é o principal codificador da diferenciação sexual (*ver Capítulo 23- “Diferenciação Sexual Anormal – Estados Intersexuais”*), locado no braço curto do cromossomo Y e determinante do gene SOX, envolvido no processo da determinação sexual masculina, que, quando apresenta uma mutação, expressa um estado de pseudo-hermafrodita

masculino definido como Sexo Reverso Masculino. No ser humano a mutação **SOX9**, marcada no cromossomo 17q24.3.q25.1, causa a displasia camptomélica;

· **Genes contendo ‘homeobox’ (HOX):** A sigla HOX é que caracteriza os ‘homeobox’ (as letras maiúsculas determinam os genes no ser humano, enquanto que, quando não são todas maiúsculas, deveremos entender tratar-se de modelos animais), que expressam-se ao longo de quatro diferentes cromossomos: o **HOXA** (=HOX1) no 7p14-p21; o **HOXB** (=HOX2) no 17q21-q22; o **HOXC** (=HOX3) no 12q12-q13 e o **HOXD** (=HOX4) no 12q31-q37. A mutação em **HOXD13**, locado no cromossomo 2q31, pode acarretar uma simpolidactilia. Os genes ‘homeobox’ que atuam, de uma forma direta ou indireta, como fatores de transcrição tecidual e consequente regulação dos genes no desenvolvimento determinam também a proliferação, a adesão e a diferenciação celular que, aparentemente a nível clínico, tem um importante papel na diferenciação dos somitos, envolvendo principalmente as vértebras cervicais, expressando-se como síndrome da sétima cervical (C7 com arco costal) ou T1 com a ausência de arco costal. As diferentes mutações dos FGFR e em especial dos HOX, tem um grande interesse nas desordens que envolvem, principalmente, as clássicas expressões das disostoses crânio-faciais e das displasias ósseas, sendo seu estudo, portanto, de grande interesse para os Endocrinologistas, Pediatras, Odontólogos, Neurocirurgiões e especialmente para os responsáveis por equipes multidisciplinares, que estejam envolvidos com a cirurgia buco-maxilo-facial dirigida para a correção das dismorfologias crânio-faciais. E enfatizamos que o entendimento desses complexos mecanismos gênicos propiciará uma aglutinação de vários modelos dismorfológicos, cujo entendimento ainda não está bem claro.

A transdução dos sinais extra celulares dos fatores de crescimento dos fibroblastos (FGF) é mediada por quatro receptores de tirosinoquinase transmembrana, que contém diferentes regiões de domínios extra celulares simulando alças de imunoglobulinas e diferentes mutações de FGFRs determinam dois grupos de síndromes: O das craniosinostoses e os das displasias esqueléticas (Tabela 3.1); que traduzem clinicamente a grande expressão dos comprometimentos que envolvem o desenvolvimento estatural. E a mutação no segmento FGFR3 determina a Acondroplasia (*ver Capítulo 7- “Modelos Didáticos Clássicos de Herança”*).

Tabela 3.1: DESENVOLVIMENTO DAS DESORDENS CAUSADAS POR MUTAÇÃO DO RECEPTOR DE FATOR DO CRESCIMENTO DE FIBROBLASTOS			
	SÍNDROME	CROMOSSOMO	GENE RECEPTOR
Síndromes com Craniosinostose	Pfeiffer	18p11	FGFR1
	Apert, Crouzon*, Jackson-Weiss*, Pfeiffer*	10q26	FGFR2
	Crouzon com Acantose Nigricans	4p16	FGFR3
Displasias Esqueléticas	Acondroplasia*, Hipocondroplasia, Displasia Tanatofórica	4p16	FGFR3
(*) Em diferentes segmentos da alça do domínio da tirosinoquinase do referido gene receptor.			

As deficiências do desenvolvimento podem associar-se às deformidades ósseas, que devem ser cautelosamente interpretadas e, evidentemente, muito bem documentadas, tanto fotograficamente quanto radiologicamente (não esquecendo do cuidado de proteção às radiações) e este último dado pode ser evitado quando, no diagnóstico pré-natal, o exame ultrassonográfico morfológico fetal potencialmente define alterações esqueléticas fetais que permitam um diagnóstico. É importante enfatizar que o termo **Condrodistrofia** expressa um comprometimento sistêmico e ósseo, de tal forma que entende-se a existência de vários órgãos comprometidos, cujos melhores modelos são determinados pelas mucopolissacaridoses. O termo **Disostose** deve ser empregado em alterações ou malformações ósseas individualizadas, ou em simples associações ósseas claramente determinadas e de forma objetiva, sendo que o melhor modelo é caracterizado pelas disostoses fronto-facio-mandibulares. O termo **Condrodisplasia** deve ser usado para distúrbios generalizados da modelação óssea, comprometendo o tecido ósteo-cartilaginoso de forma global, tendo como melhor exemplo a Acondroplasia.

Historicamente, inúmeras vezes tentou-se determinar a melhor terminologia para as síndromes de comprometimento estatural, devido a alterações ósteo-cartilaginosas, tentando-se evitar epônimos, que obviamente persistem devido ao seu tempo de uso e memorização por profissionais da área. E no intuito de uniformizar a terminologia, agrupou-se os distúrbios morfológicos de comprometimento ósseo, utilizando-se exclusivamente de critérios radiológicos.

Conforme o Quadro 3.1, aparentemente o melhor modelo é considerar a proporção ou desproporção entre crânio, tórax e membros, enfatizando novamente uma adequada e uniforme terminologia onde o termo **Rizomelia** determina o encurtamento proximal dos membros, de tal forma que, devemos entender, que quando ocorre nos membros superiores trata-se de encurtamento de úmeros (rizomelia proximal) e quando ocorre nos membros inferiores define-se pelo encurtamento dos fêmures (rizomelia distal). O termo **Mesomelia** define o encurtamento do segmento mediano, por exemplo nos membros superiores rádio e ulna e nos membros inferiores tíbia e fibula. E o termo **Acromelia** traduz uma redução dos pequenos segmentos corporais distais, como por exemplo: Metacarpos e falanges ou metatarsos e suas falanges. Essas terminologias auxiliam na determinação anatômica do segmento comprometido, quando pretende-se indicar os membros superiores ou inferiores.

Obviamente, a associação destas terminologias com os aspectos expressos na radiologia, confluem para diagnósticos mais precisos, de tal forma que o Quadro 3.2, baseado no envolvimento dos ossos longos e das vértebras, auxilia na classificação das condrodisplasias, principalmente quando sua interpretação é concomitante ao Quadro 3.3, que permite à expressão radiológica uma notada caracterização com a relação do fenótipo clínico. Algumas características específicas auxiliam, de forma categórica, no diagnóstico que muitas vezes pode gerar dúvidas; a expressão fenotípica, auxiliada pela radiologia pélvica acetabular e de coluna lombo-sacral, complementa a eventual dúvida que tenha persistido para a determinação diagnóstica das condrodisplasias que determinam os aspectos da **Baixa Estatura Desproporcional** (Figura 3.11).

QUADRO 3.2: ASPECTOS MORFOLÓGICOS DOS DIFERENTES COMPROMETIMENTOS DE OSSOS LONGOS E VÉRTEBRAS

A Epífises e Metáfases de ossos longos normais

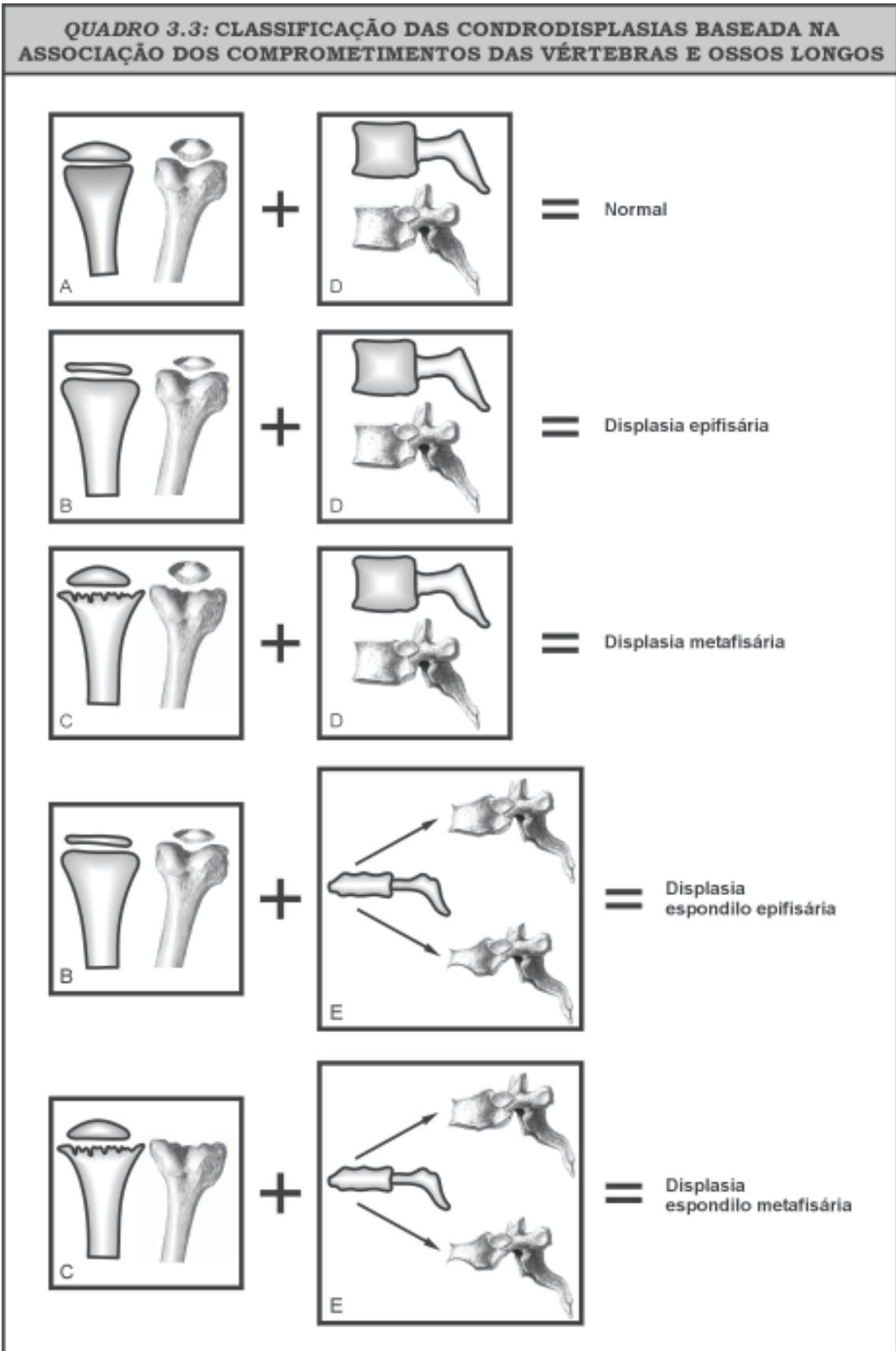
B Displasia Epifisária
Metáfise normal

C Displasia Metafisária
Epífise normal

D Vértebras normais "espondilo"

E Espondilo displasia moderada

F Espondilo displasia severa



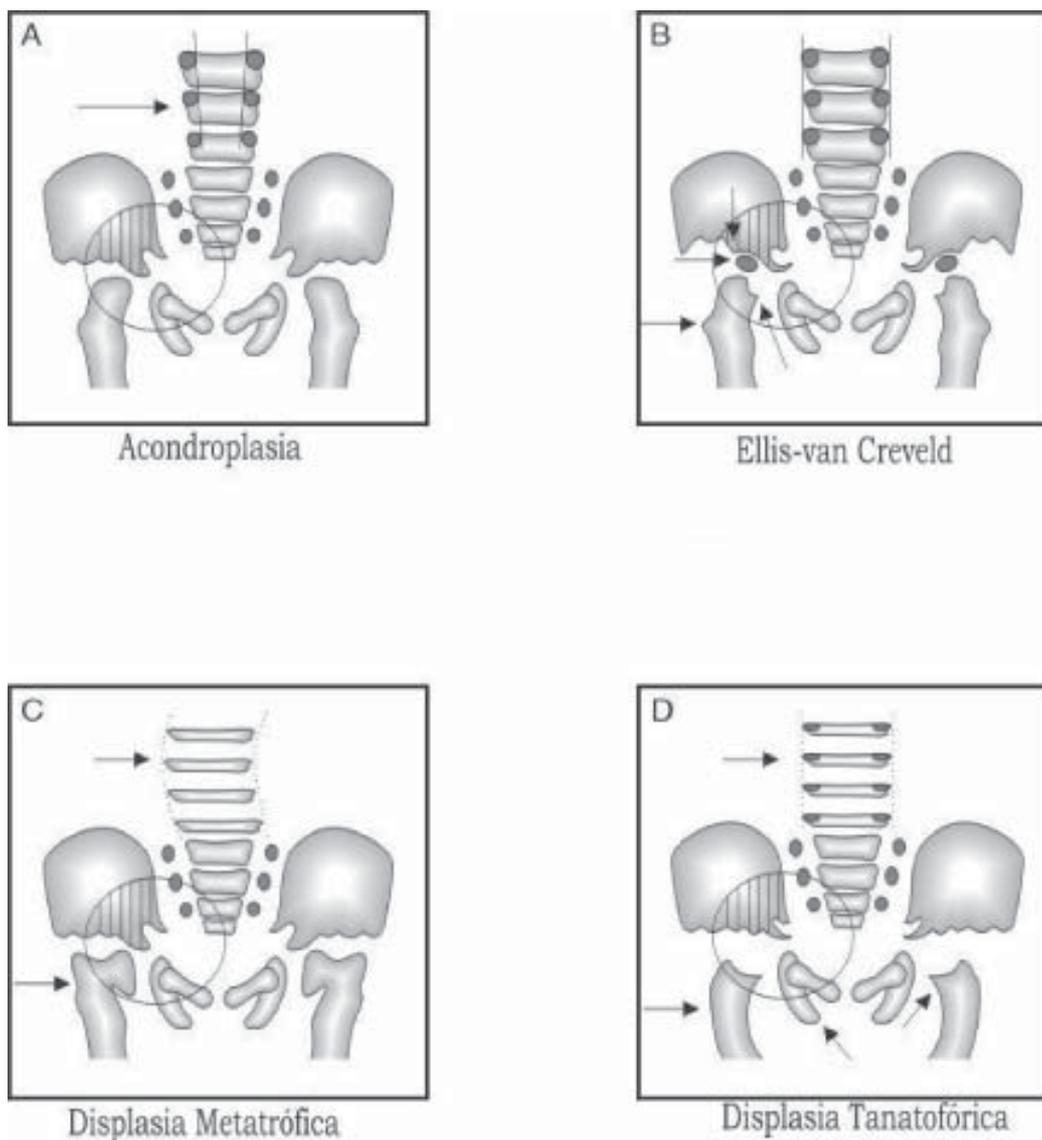


Figura 3.11: Esquema simulando aspectos radiológicos clássicos encontrados em diferentes pelves de nanismos geneticamente determinados: **Esquema A** (Acondroplasia): Caracteriza uma distância interpedicular progressivamente reduzida, seguindo-se o sentido céfalo-podálico das vértebras, além da displasia acetabular com atraso ou deformação da epífise proximal do fêmur; **Esquema B** (Ellis-van Creveld): Evidente displasia pélvica, com hipoplasia de íliaco, presença de centro de ossificação de fêmur, espícula em íliaco e exostoses em trocanter dos fêmures; **Esquema C** (Displasia Metatrófica): Escoliose, platisspondilia (achatamento dos corpos vertebrais, com importante redução da sua altura) e aumento de espaços intervertebrais com displasia acetabular e deformidade atípica da cabeça dos fêmures; **Esquema D** (Displasia Tanatofórica): O achatamento dos corpos vertebrais, definido como platisspondilia, é extremamente evidente, mas diferenciado da expressão anterior pela evidência das articulações interpediculares, dando às vértebras um aspecto de letra “H”; presença de encurvamento dos fêmures e de exostoses pubianas e femurais. (Adaptado por ZAN MUSTACCHI de GEFFERTH, K. 1973)

As informações anteriormente citadas caracterizaram os principais envolvimento ósseos do nanismo considerado desproporcional.

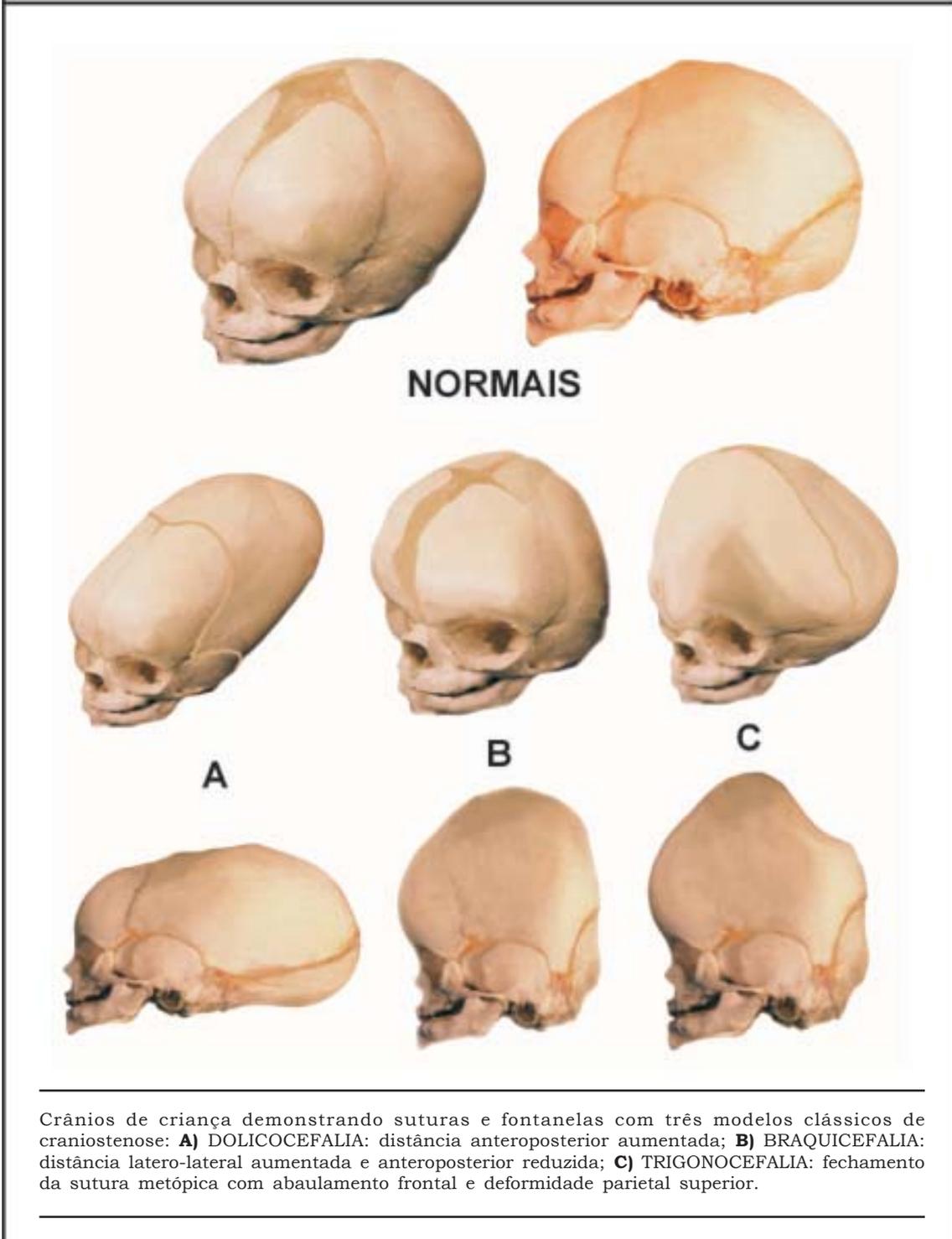
A **Baixa Estatura Proporcional**, diferentemente da **Desproporcional**, não expressa encurtamento de membros e/ou vértebras, justificando a sua nomenclatura; está vinculada a dois grandes grupos de investigação, cujo diferencial é a maturação óssea expressa pela idade óssea. Excluindo-se fatores ambientais, familiares e constitucionais decorre uma óbvia investigação radiológica do crânio, que aborda dois principais grupos: O primeiro com raio-X de crânio normal (sem alterações de suturas e sem disostoses) é habitualmente relacionado com anomalias cromossômicas numéricas ou estruturais (*ver Capítulo 6- “Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossomopatias”*) e o segundo expressando principalmente anomalias de fusão prematura das suturas cranianas, definidas como **craniosinostoses** ou **craniostenoses**, que devem necessariamente ser diferenciadas das situações em que não conseguimos palpar as fontanelas, mas existe a presença patente de todas as suturas, excluindo-se, portanto, uma soldadura prematura que, quando ocorre, determinará a parada do crescimento craniano, que de acordo com a teoria de Virchow, será sempre perpendicular a sutura comprometida. As etiologias das craniostenoses podem ser também por fatores ambientais, tais como drogas do tipo aminopterina, ácido valpróico (*ver Capítulo 2- “Entendendo a Prevenção das Dismorfologias*) ou cromossômicas, no entanto em nossa experiência estas duas últimas situações apresentam, fundamentalmente, um deficiente crescimento de massa encefálica por verdadeira redução dessa, expressando-se com microcefalia, onde há praticamente ausência de fontanelas sem fechamento de suturas, mas muitas vezes observamos inclusive uma sobreposição, definida como acavalamento dos ossos cranianos. Quanto a assimetrias crânio-faciais, quando não relacionadas com craniosinostose, estão vinculadas com situação de deformidades, portanto induzidas por fatores extrínsecos.

Atualmente, a embriologia molecular consegue determinar a existência dos genes responsáveis pelos fatores de crescimento dos fibroblastos (FGFRs), anteriormente citados, e sua íntima correlação com a situação embriopática induzida por mutações gênicas que alteram diferentes locus de FGFR de diferentes cromossomos que, conseqüentemente, determinam diferentes disostoses por craniostenose, conforme Tabela 3.1, que são facilmente detectáveis mediante palpação das suturas e caracterizadas por um abaulamento em quilha das mesmas no exame físico (Quadro 3.4).

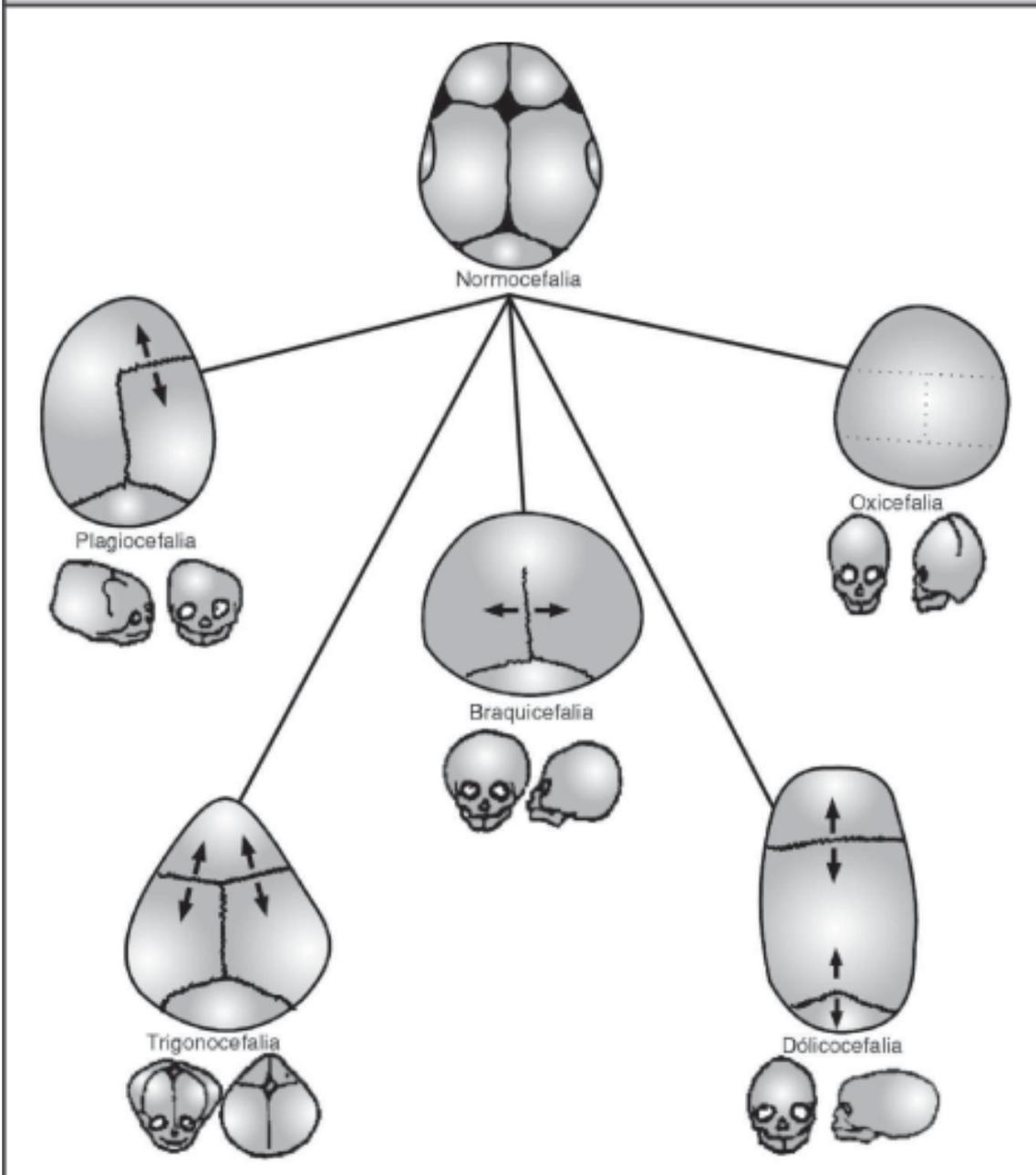
É importante enfatizar novamente a lei de Virchow, que acarretou a descrição das diferentes formas de craniostenoses correlacionando a sutura comprometida com a forma do crânio (Quadro 3.5).

A nomenclatura de **Dolicocefalia**, também chamada de **Escafocefalia**, define o fechamento prematuro da sutura sagital (que é a interparietal ao longo do crânio que, teoricamente, divide o crânio em duas metades: Direita e esquerda; assim como os dois hemisférios encefálicos), que expressa-se por aumento da distância anteroposterior dando um aspecto alongado ao crânio, simulando uma redução da distância biparietal ou bitemporal, também conhecidas como distâncias inion-glâbela aumentada e bitragal reduzida. Este é o modelo de craniosinostose mais frequente e, em 90% dos casos, não expressa comprometimento intelectual por restrição do crescimento do encéfalo.

**QUADRO 3.4:
MODELOS DE CRANIOSTENOSE**



**QUADRO 3.5:
EXPRESSÃO DA LEI DE VIRCHOW**



Expressão da lei de Virchow caracterizando que as craniosinostoses além, de determinar uma dismorfologia craniana, gera uma parada de crescimento perpendicular à linha de sutura lesada, consequentemente a linha de restrição do crescimento encefálico ocorre em ângulo reto à linha de fusão da sutura e há uma expansão compensatória da mesma direção em ambos os sentidos (Adaptado por ZAN MUSTACCHI de COHEN, M.M. Jr. 1986 e ALONSO, L.G 1998).

A **Braquicefalia**, que ocorre pelo fechamento das suturas coronais (um bom método mnemônico é lembrar de uma “coroa” para localizar as suturas coronais), acarreta uma parada do crescimento das fossas temporais, gerando uma hipoplasia da cavidade orbital que expressa-se por um pseudo-exoftalmo (o exoftalmo é definido pelo aumento do conteúdo na cavidade orbital normal) e uma hipoplasia dos ossos malares, por conseguinte, fenômenos respiratórios são frequentes, principalmente expressos por sinusopatias e congestão da via aérea superior. A craniosinostose das estruturas coronais gera uma biometria contrária àquela descrita na dolicocefalia, portanto, um aumento da distância bitragal (têmporo-temporal ou biparietal anterior) e uma redução da distância inion-glabela (fronto-occipital), de tal forma que lembra um achatamento antero-posterior do crânio. Sua expressão máxima é descrita pela síndrome de Apert e também enfatizada na síndrome de Crouzon que apresenta uma concomitância de sinostose coronal, lambdoide e sagital (Figuras: 3.12, 3.13, 3.14 e 3.15).



Figura 3.12: Montagem de tomografia tridimensional de um crânio de portador da síndrome de Apert.



Figura 3.13: Braquicefalia de perfil em portador da síndrome de Apert.



Figura 3.14: Expressão do pseudo-exoftalmo na síndrome de Crouzon.

Figura 3.15: Paciente com síndrome de Apert em tratamento da craniosinostose coronal, com expansores metálicos na região retrotemporal bilateral, esboçando a polisindactilia que acompanha a síndrome no primeiro tempo de correção cirúrgica.



Trigonocefalia: Como o nome previamente define, o aspecto do crânio é triangular devido a um fechamento prematuro da sutura metópica, onde há uma quilha frontal proeminente e, devido ao fechamento prematuro da glabella, a distância inter-orbital é reduzida traduzindo-se no hipotelorismo ocular. E como curiosidade histórica, há referências de que o grande compositor Mozart apresentava este modelo de comprometimento.

Outras formas mais raras de craniosinostose são:

- A **Plagiocefalia**, que é uma craniosinostose prematura assimétrica, portanto unilateral, de uma das suturas coronais ou occipital. O fato da assimetria, que ocorre geralmente na sutura coronal, portanto no segmento anterior do crânio, gera um desvio da hemiface expressando-se com desvio de septo e uma distopia ocular;
- A **Oxicefalia**, com múltiplas suturas comprometidas;
- O **Crânio em trevo**, com uma variedade de craniosinostoses múltiplas, onde a principal característica é a associação da craniosinostose coronal e occipital, determinando um crânio trilobado, com hipertelorismo e prognatismo.

O fechamento isolado ou concomitante das fontanelas antero-lateral, bregmática, lambidóide, mastoidea, glabellar, cerebelar e de outras múltiplas pequenas fontanelas, definidas como acessórias, muitas vezes pode passar despercebido ou então são pontos de suscetibilidade para defeitos de tubo neural, do tipo encefalocelos ou meningoceles, se expressarem. Habitualmente deve ser investigada uma possível hipertensão endocraniana, que tem uma indicação cirúrgica, mesmo que não expressa, por questões primárias da prevenção do evento da craniostenose e secundárias para com o aspecto estético.

Por outro lado, o grupo de pacientes com baixa estatura sem craniostenose e sem alterações de vértebras, com idade óssea atrasada e cariótipo normal, deve ser bem investigada, pois ainda não temos demarcados todos os marcadores moleculares para identificá-los; entretanto, a partir de uma exame físico relativamente minuciosos, teremos condições de caracterizá-los, lembrando sempre da expressividade clínica variada que ornamenta o universo das síndromes gênicas e multifatoriais, conseqüentemente em muitas situações o diagnóstico é de difícil definição, além de que esta situação, de expressividade clínica, pode ser tão extrema que sugere síndrome diferentes e paradoxalmente síndromes completamente divergentes a nível fenotípico, mas que apresentam a mesma etiologia, principalmente quando refere-se ao seu locus gênico, cujo melhor exemplo ocorre nas dissomias uniparentais, como no exemplo da **síndrome de Silver-Russel**, que é um dos principais modelos de importante baixa estatura, sem craniostenose, sem anomalias vertebrais e com idade óssea alterada que manifesta-se com hipossomia, hemi-hipertrofia, macrocefalia, clinodactilia por dissomia uniparental materno do cromossomo 7; outros modelos de baixa estatura são:

- **Síndrome de Cornelia de Lange** - que é expressa por hipossomia, sinófrons, microcefalia, micromielia, com localização gênica no cromossomo 3q26-27 (Figura 3.16);
- **Síndrome de Rubinstein-Taybi** - onde o polegar e o hálux alargados e

desviados, a hipossomia e o nariz encurvado e desviado caracterizam essa síndrome que está demarcada no cromossomo 16p13.3 (Figuras 3.17 e 3.18);

- **Síndrome de Dubowitz** - que é determinada pela presença de eczema, microcefalia, ptose palpebral, evidente hipossomia e é de herança autossômica recessiva (Figura 3.19);
- **Nanismo de Mulibrey**, ou **síndrome de Perheentupa** - de herança autossômica recessiva, caracterizado por constrição pericárdica, alterações hepáticas e oftalmológicas;
- **Síndrome de Bloom** - que, além da hipossomia, apresenta um evidente eritema facial, com telangiectasia, imunodeficiência e hipoplasia malar com comprometimento estrutural do 15q26.1;
- **Síndrome de Johanson Blizzard** - hipossomia, surdez, hipoplasia de asas nasais, hipotireoidismo e de herança autossômica recessiva;
- **Síndrome de Hallermann-Streiff** - hipossomia, enoftalmia, hipotricose de sobrancelha, nariz pequeno e afinado e hipoplasia malar, como pele do tipo “pergaminho” (Figura 3.20);
- **Síndrome de Seckel** - importante hipossomia, com microcefalia e nariz proeminente, descrita como “face de passarinho”, de etiologia autossômica recessiva (Figura 3.21).



Figura 3.16: Expressão clínica da síndrome de Cornelia de Lange, caracterizando a hipertricosose frontal com sinofres e micromielia.



Figura 3.17 (esq.): Recém-nascido com desproporção dos membros com relação ao segmento tóraco-abdominal e alterações dos polegares e dos hálux típicos da síndrome de Rubinstein-Taybi e diagnóstico diferencial com Displasia Diastrorica.



Figura 3.18: Paciente com síndrome de Rubinstein-Taybi, com alargamento e achatamento dos polegares, caracterizando o evidente desvio radial de ambos.



Figura 3.19: Criança com 19 meses de idade, com fissura palpebral estreita, ptose palpebral, discreta retrognatía e face peculiar característico da síndrome de Dubowitz.



Figura 3.21: Irmãos portadores da síndrome de Seckel, expressando microcefalia com nariz proeminente (“face de pássaro”).



Figura 3.20: Portadora de Hallermann-Streiff, onde expressa-se a hipotricose, principalmente de sobrancelhas.



Figura 3.22: Lactente macrosômico, hipotônico, com hérnia umbilical e face mixedematosa, caracterizando o diagnóstico de hipotireoidismo congênito.



Figura 3.23: Adolescente com Beckwith-Wiedemann, apresentando hemi-hipertrofia, macrosomia e história de onfalocele corrigida.

Como já foi bem enfatizado, o comprometimento pondero-estatural, classificado principalmente pela baixa estatura, é o que mais frequentemente alerta para o diagnóstico das mais diversas síndromes genéticas. Entretanto, o quadro oposto, caracterizado pelas macrossomias e pelo gigantismo, também está envolvido com fatores ambientais e genéticos. Por exemplo: Os bebês macrossômicos que nascem com mais de 4000g devem ter uma especial atenção à história familiar de pré-disposição a obesidade, *diabete melitus*, outros distúrbios do metabolismo materno e/ou fetal, como por exemplo o hipotireoidismo congênito (Figura 3.22), número de gestações (paridade), sexo do feto, condição nutricional e sócio-econômica. Em alguns casos as macrossomias expressam-se durante o início da vida e em especial após o primeiro ano de idade, situações estas muito evidentes nas síndromes de

Beckwith-Wiedemann (Figura 3.23), **Sotos** (Figuras 3.24 e 3.25), **Prader-Willi** (Figura 3.26), **Weaver** (Figura 3.27) entre outras, além das macrosomias associadas a aberrações cromossômicas, tais como as alterações numéricas do cromossomo Y (**duplo ou triplo Y**) (Figura 3.28), síndrome de **Klinefelter** (Figura 3.29), sítio frágil do cromossomo X (**FRA-X**) (Figura 3.30) e etc.



Figura 3.24: Perfil de criança com macrosomia e macrocrania, com diagnóstico de síndrome de Sotos.



Figura 3.25: Macrosomia, macrocrania, frente proeminente em paciente portador da síndrome de Sotos.



Figura 3.26: Pré-adolescente com macrosomia e obesidade por polifagia, comprometimento intelectual e hipogonadismo em portador da síndrome de Prader-Willi.



Figura 3.27: Criança portadora da síndrome de Weaver, apresentando macrosomia, macrocefalia, epicancto, *filtrum* longo, espasticidade, camptodactilia e idade óssea adiantada.



Figura 3.28: Adolescente portador de triplo Y, com comprometimento intelectual e face atípica.



Figura 3.29: Adolescente portador da síndrome de Klinefelter, macrossômico, com obesidade centripeta, ginecomastia e comprometimento intelectual.



Figura 3.30: Adolescente com comprometimento intelectual, macrosomia, displasia auricular, queixo triangular proeminente e macroorquidia, características do fenótipo FRA-X.

MODELOS E INTERPRETAÇÃO DOS PRINCIPAIS DESVIOS FENOTÍPICOS

O fenótipo das variantes morfogenéticas das anomalias congênitas é interpretado pela semiologia ou propedêutica clínica especializada das dismorfologias, a partir de dois distintos grandes grupos definidos como anomalias menores e maiores (“*minor*” e “*major*”). A caracterização de uma anomalia “*minor*” é representada por uma condição clínica, que pode ser “tolerada” sem necessidade de uma interferência médico-cirúrgica, de tal forma que raramente pode ocorrer um prejuízo da saúde do portador e quando a interferência cirúrgica é proposta ela está, na grande maioria das vezes, vinculada a condições exclusivamente cosméticas; várias condições onde a concomitância de anomalias “*minor*” afetando o segmento craniofacial são distintas, definindo uma determinada aparência particularmente comum, permitindo por si só um diagnóstico presuntivo dirigido, por exemplo as síndromes de Down, de Freeman-Sheldon, de Cornelia de Lange, de Schwartz-Jampel, de Williams (Figura 3.31 a/b/c/d/e) e etc.; entretanto, em situações tais como fístulas completas de derivados branquiais que, potencialmente, infectam há uma indicação cirúrgica e essa não é considerada como cosmética, pois essa condição pode causar complicações à saúde, mesmo nessa situação continua sendo uma anomalia “*minor*”; outros exemplos: politelia, epicanto, apêndices pré-auriculares, implantação baixa do pavilhão auricular, cúspide dentária supranumerária e etc. (Figuras 3.32, 3.33, 3.34 e 3.35). Já as anomalias “*major*” podem ser causadas por malformação, deformidade, disrupção ou displasia, sendo representadas por situações onde, na grande maioria dos casos, não há contra argumentação da indicação cirúrgica, determinando uma gravidade de sua expressão, não sendo considerada a sua importância cosmética isolada, mas necessariamente uma condição de importância estética e uma severidade de expressão que, muito provavelmente, gera limites (riscos) na qualidade de vida, quando não oportunamente corrigida; como por exemplo fissuras lábio-palatais, onfaloceles e cardiopatias congênitas do tipo tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos da base e etc. (Figuras 3.36, 3.37 e 3.38).



Figura 3.31: DISMORFOLOGIAS FACIAIS. Expressões de anomalias “*minor*”: **A)** Síndrome de Down; **B)** “Face de assovio”, com contratura periorbital e perioral, característico da síndrome de Freeman-Sheldon; **C)** Sinofres típico da síndrome de Cornelia de Lange; **D)** “Face de choro” com típica contratura por miotonia da musculatura facial da síndrome de Schwartz



Figura 3.32: DIFERENTES MANIFESTAÇÕES de anomalias “*minor*”: **A)** Implantação baixa de pavilhão auricular; **B)** Hipertricose; **C)** Apêndice com derivado de 2º arco branquial; **D)** Epicanto; **E/F)** Blefarofimose; **G)** Telecanto; **H)** Pele redundante no pescoço.



Figura 3.33: ORELHA EXTERNA em anomalia “*minor*”: **A)** Fistula branquial pré-auricular em fundo cego; **B)** Deformidade auricular com hipertrofia de anti-hélix; **C/D)** Hipoplasia de anti-hélix com deformidade de lobo auricular; **E)** Microotia com conduto auditivo íntegro e orelha média normal; **F)** Hipoplasia de orelha externa; **G)** Poliotia (apêndices pré-auriculares múltiplos).



Figura 3.34: MÃO em anomalia “minor”: **A)** Prega única transversa; **B)** Braquidactilia; **C)** Polidactilia não articulada; **D)** Achatamento e desvio de polegar; **E)** Sindactilia.



Figura 3.35: PÉ em anomalia “minor”: **A)** Sindactilia também conhecida como zigodermia; **B)** Sindactilia isolada.



Figura 3.36: COMPROMETIMENTOS CRANIOFACIAIS em anomalia "major": **A)** Ato cirúrgico da correção de fissura de palato mole; **B)** Fissura lábio-palatal bilateral; **C)** Fissura fronto-naso-labial com hipertelorismo; **D)** Fissura lábio-palatal unilateral; **E)** Grave expressão de sequência disruptiva por brida amniótica do segmento craniofacial, com eviceração do sistema nervoso central; **F)** Lesão disruptiva facial simulando fissura.



Figura 3.37: DEFEITOS DO TUBO-NEURAL em anomalia “major”:
A) Raquisquisse com anencefalia; **B)** Anencefalia; **C)** Hidranencefalia com sinal de globo oriental pela transluminação; **D)** Hidrocefalia com sinal do “sol poente”; **E)** Hidrocefalia com meningocele; **F/ G)** Meningocele; **H)** Forma atípica de meningocele; **I)** Meningoencefalocele occipital; **J)** Rara e grave expressão de meningoencefalocele; **K)** Encefalocele frontal.



Figura 3.38: ANO-GENITO-URINÁRIO em anomalia “maior”: **A)** Atresia anal; **B)** Extrofia cloacal; **C)** Extrofia vesical que é expressão máxima de epispádia em lactente feminino com prolapso retal; **D)** Epispádia pubiana em sexo masculino; **E)** Genitália ambígua em paciente intersexuado com clitoromegalia; **F)** Genitália ambígua com seio urogenital e presença de gônadas assimétricas e bilaterais; **G)** Deformidade genital com duplicidade peniana e extrofia vesical; **H)** Micropênis; **I/J)** Genitália ambígua com hiperpigmentação melanocitária, que é característica da hiperplasia congênita das supra-renais por aumento de estímulo androgênico; **K)** Genitália ambígua assimétrica, frequente nos casos de hermafroditismo verdadeiro.

TABELAS DE MATURAÇÃO ÓSSEA

A idade óssea é definida através de técnicas de imagens radiológicas utilizando-se o raio-X, que permite-nos observar e quantificar o desenvolvimento, de forma rápida, avaliando a maturação óssea correlacionando-a à detecção e identificação de centros de ossificação, principalmente epifisárias, considerando a idade cronológica progressiva da maturação e crescimento dessas estruturas ósseas, observando detalhes do momento de surgimento até a completa fusão epifisária de forma comparativa à idade estatural, oferecendo-nos uma boa reflexão comparativa da fisiologia do desenvolvimento aos eventuais distúrbios do crescimento, como é observado nas osteocondrodisplasias ou em outros comprometimentos do crescimento estatural. Ao solicitar-se um raio-X de idade óssea, esta é estabelecida e determinada a partir de modelos comparativos de ossificação em diversas faixas etárias (Figuras 3.39 e 3.40 de A até E); sendo que os modelos mais utilizados são os descritos por Greulich e Pyle.

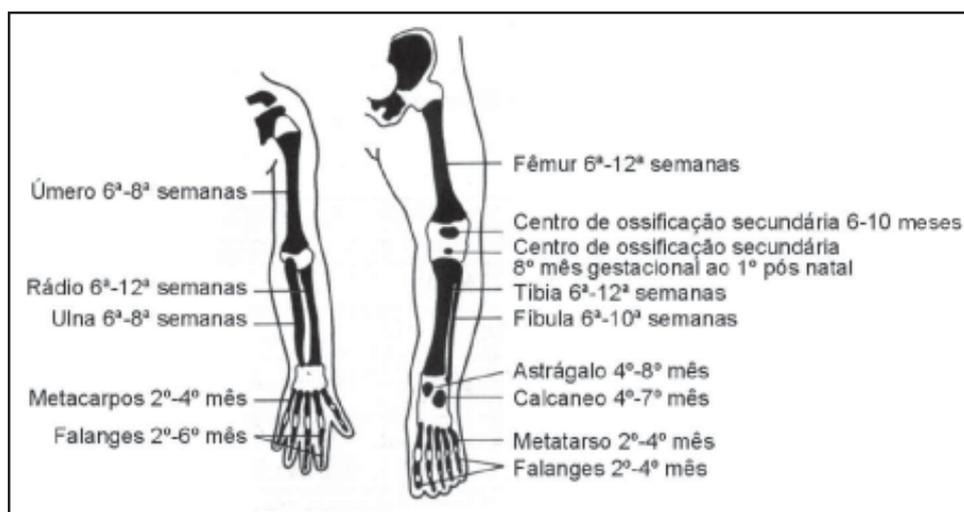


Figura 3.39: Idade de identificação dos centros de ossificação fetal (adaptado de Lowrey, G.H. - 1986).

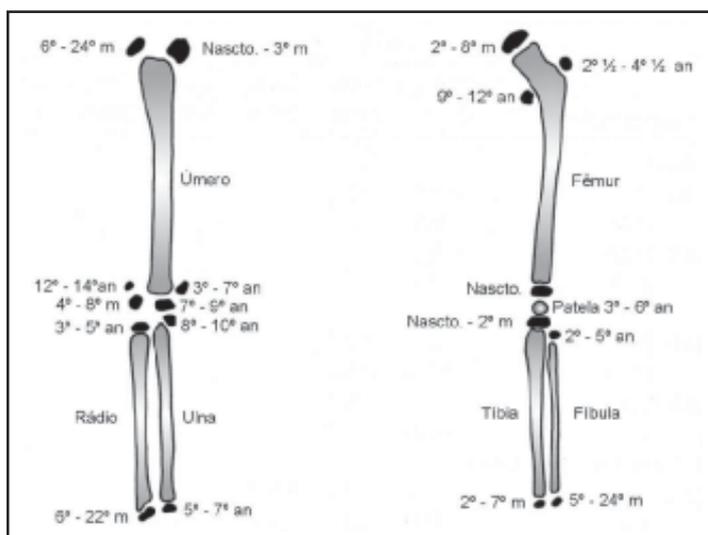


Figura 3.40-A: Momentos de identificação dos centros de maturação óssea dos membros inferiores e superiores em ambos os sexos (adaptado de Lowrey, G.H. - 1986).

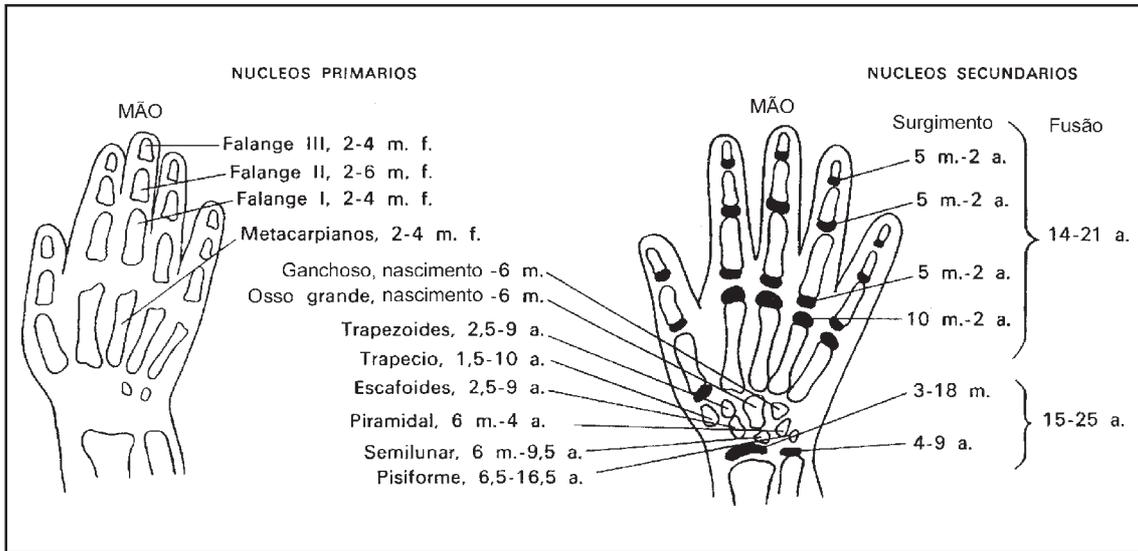


Figura 3.40-B: Modificado de Scammon em Anatomia Humana de Morris.

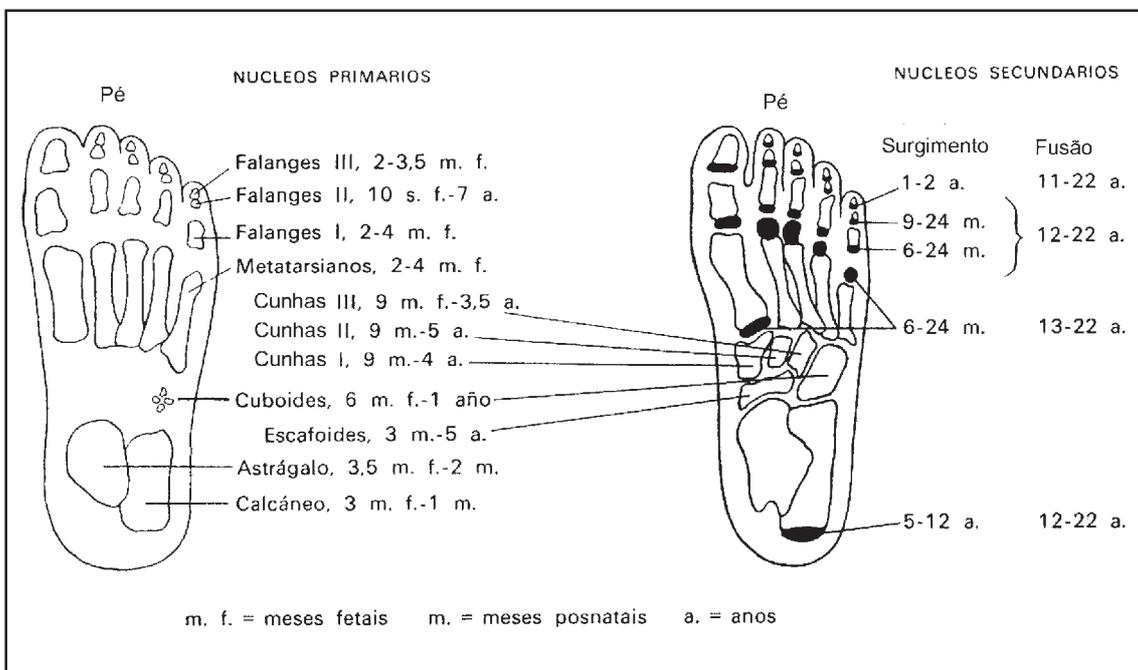


Figura 3.40-C: Modificado de Scammon em Anatomia Humana de Morris.

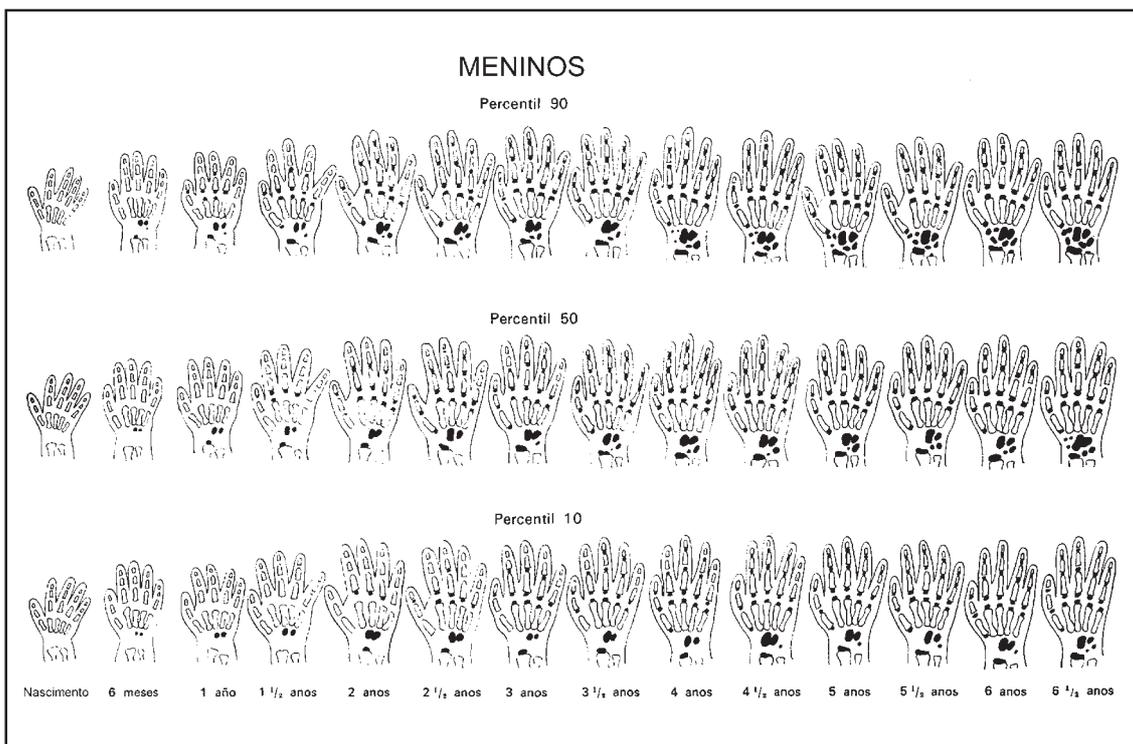


Figura 3.40-D: Modificado de Vogt e Vickers.

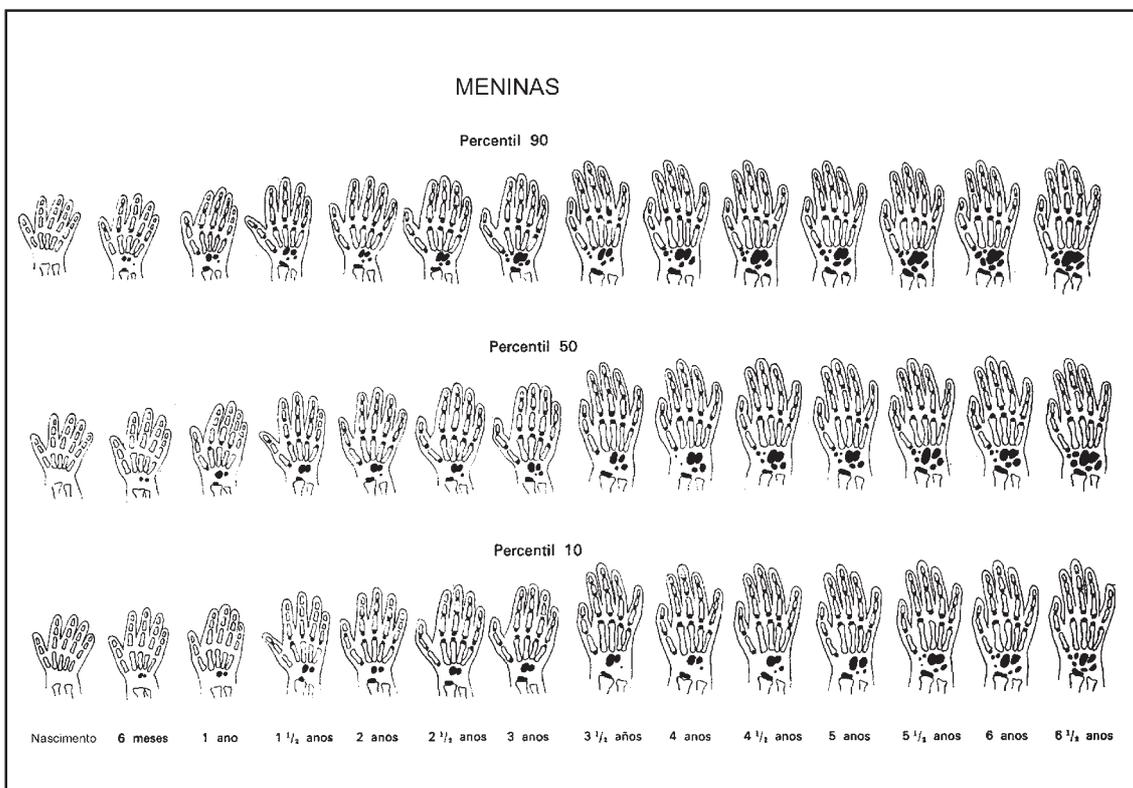


Figura 3.40-E: Modificado de Vogt e Vickers.

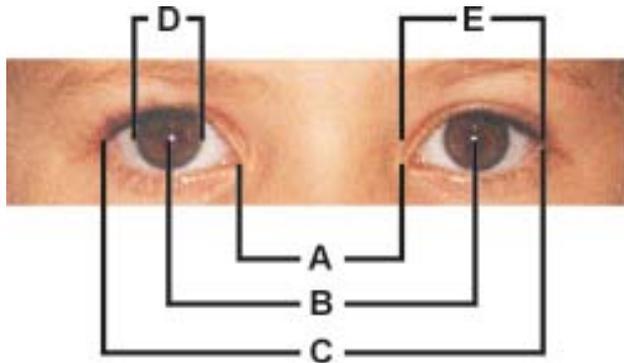


Figura 3.41: A) Distância intercantal interna; B) Distância interpupilar; C) Distância intercantal externa; D) Tamanho da íris; E) Largura (comprimento) da fissura palpebral

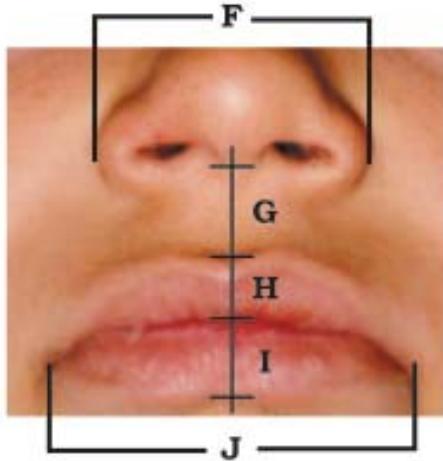


Figura 3.42: F) Largura do nariz (distância entre asas nasais); G) Largura, tamanho do *filtrum* (distância naso-labial); H) Espessura do lábio superior; I) Espessura do lábio inferior; J) Distância intercomissural.

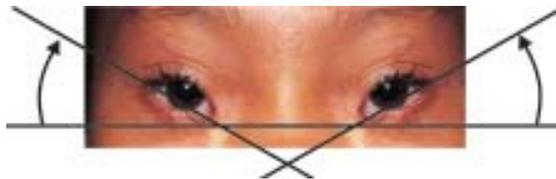


Figura 3.43: Ângulos de inclinação da fissura palpebral para cima, do tipo "mongolóide".



Figura 3.44: Ângulo de inclinação da fissura palpebral para baixo, do tipo "anti-mongolóide".

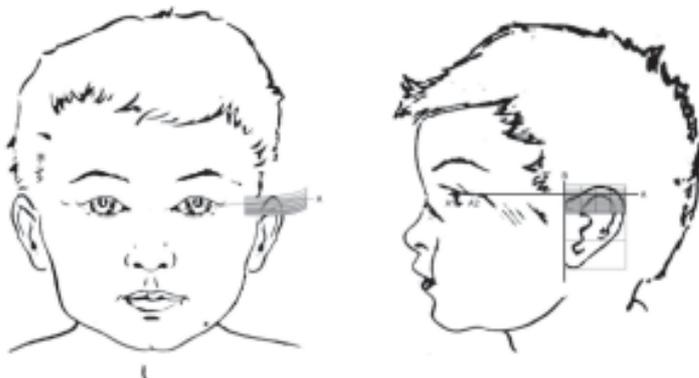
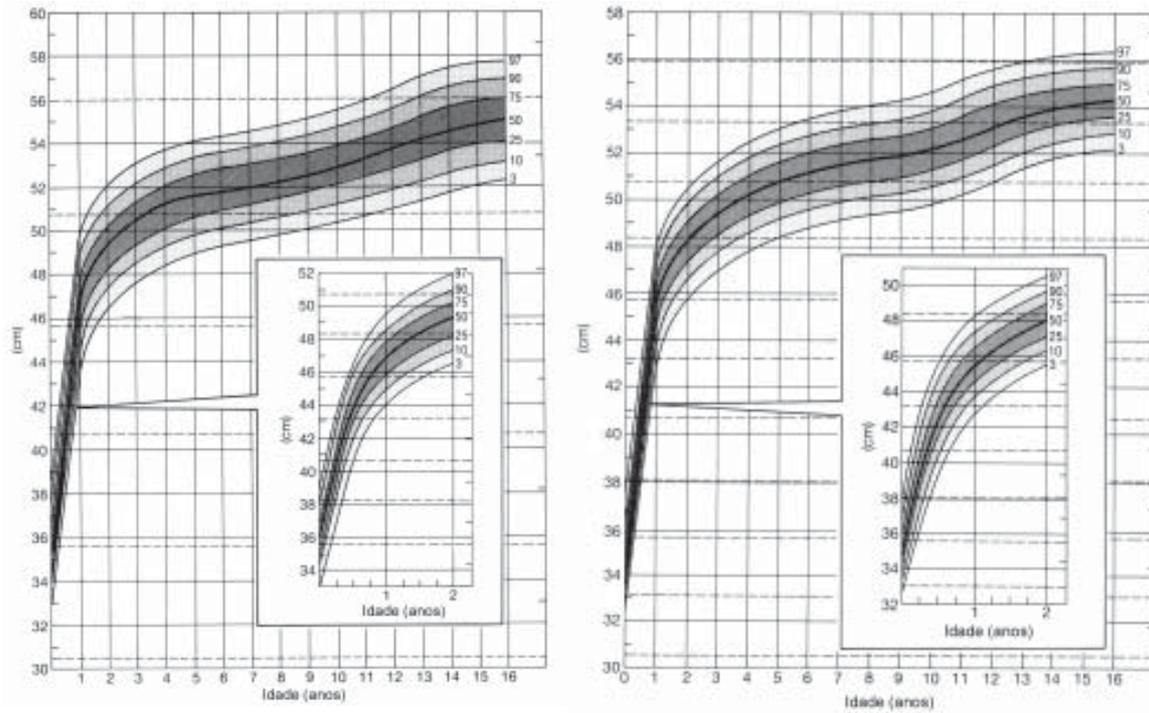
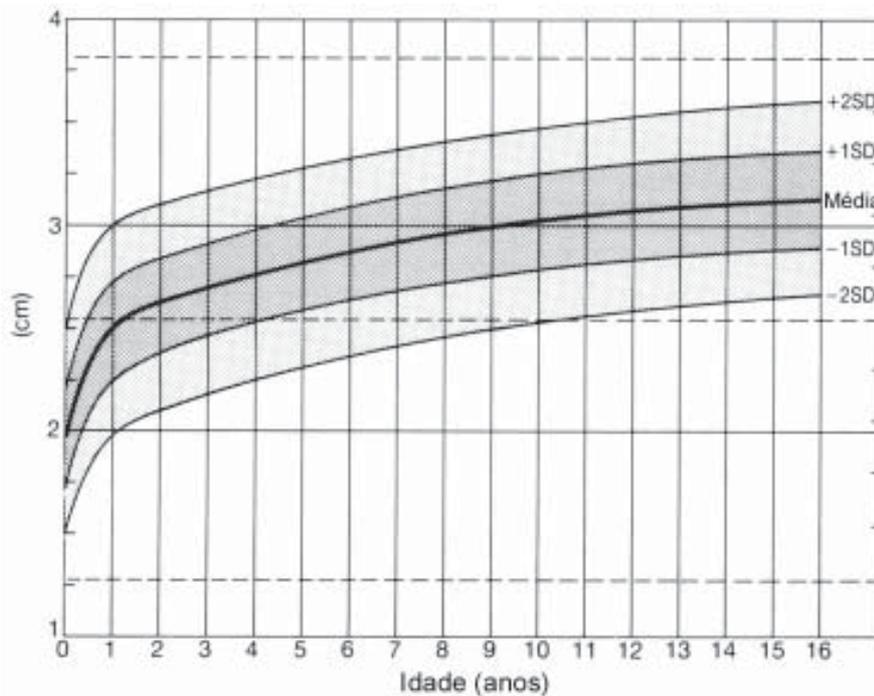


Figura 3.45: Parâmetros/critérios da avaliação de implantação do pavilhão auricular. A linha imaginária, a partir da união de dois pontos determinados pelo canto interno e canto externo da comissura palpebral (linha A), define o parâmetro da implantação do pavilhão auricular, que deve beirar o terço superior do mesmo, enquanto que a sua perpendicular (linha B) caracteriza a rotação interna (quando o ângulo do terceiro quadrante é menor que 90°) que ou externa (quando o ângulo do terceiro quadrante é maior do que 90°).

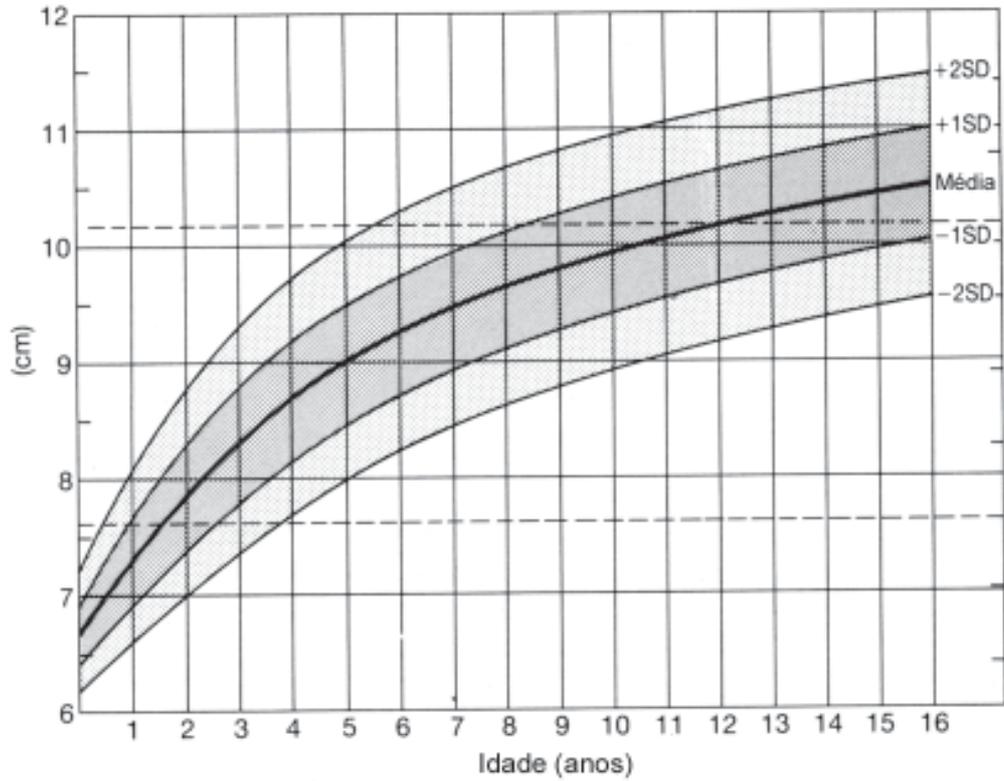
1. Perímetro cefálico em ambos os sexos, do nascimento até os 16 anos de idade (modificado de Nellhaus 1968 e Turner 1978);



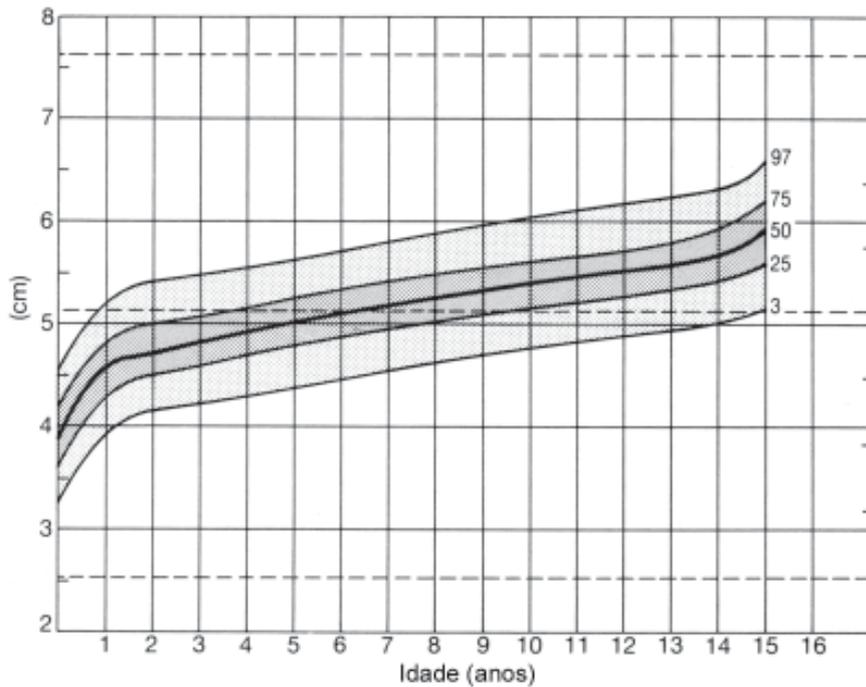
2. Distância intercantal interna, ambos os sexos, do nascimento até os 16 anos de idade - Figura 3.41, item A (modificado de Laestadius 1969 e Feingold e Bossert 1974);



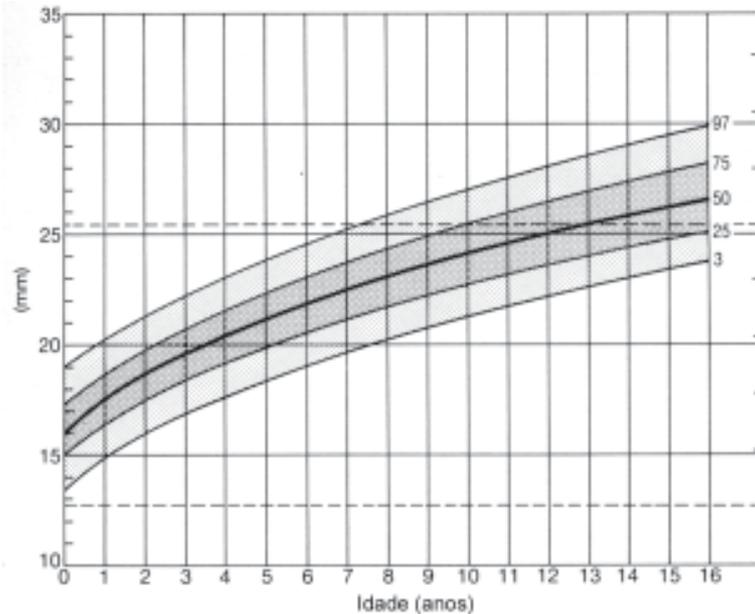
3. Distância intercantal externa, ambos os sexos do nascimento até os 16 anos de idade - Figura 3.41, item C (modificado de Laestadius 1969 e Feingold e Bossert 1974);



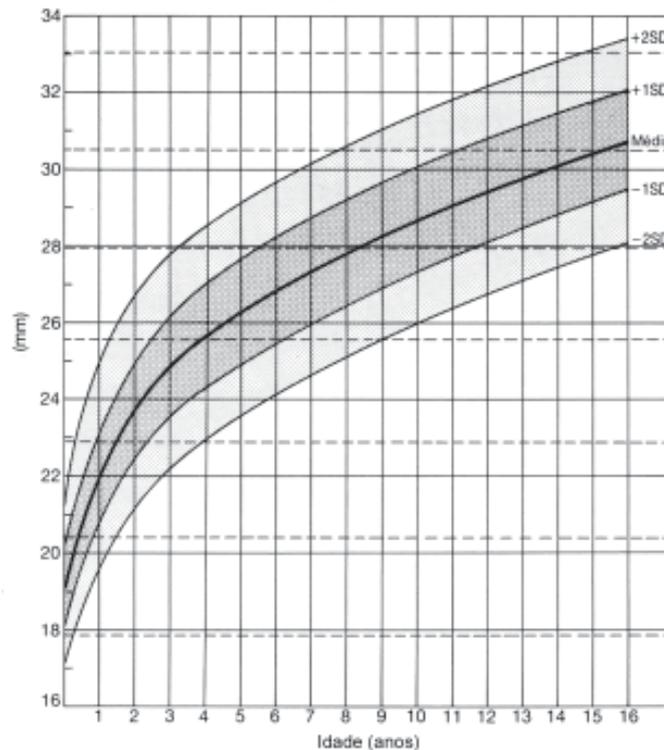
4. Distância interpupilar, ambos os sexos, do nascimento aos 16 anos de idade - Figura 3.41, item B (modificado de Feingold e Bossert 1974);



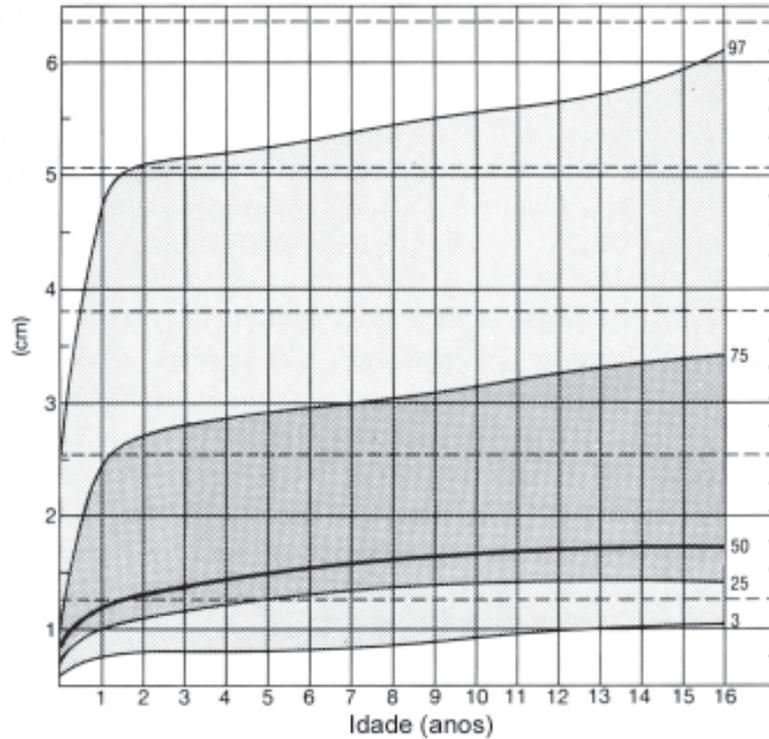
5. Distância interorbitária, ambos os sexos, do nascimento até os 16 anos de idade. A distância interorbitária é necessariamente avaliada em raio-X de crânio e o seu parâmetro desviado define, quando aumentado, o termo hipertelorismo, enquanto que, quando diminuído, como hipotelorismo (modificado de Hansman 1966 e Currarino e Silverman 1960);



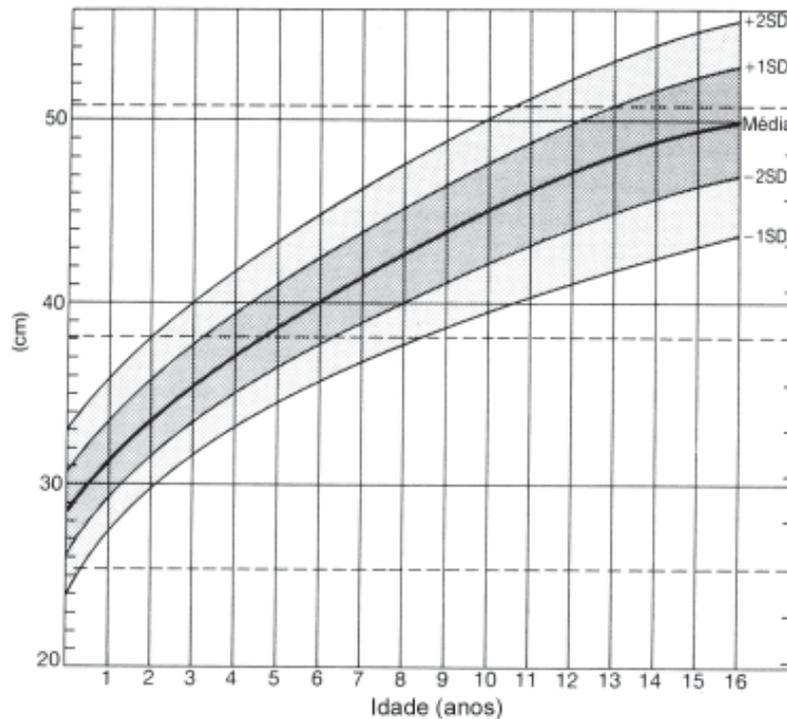
6. Comprimento (tamanho) da fissura palpebral, ambos os sexos, do nascimento aos 16 anos de idade - Figura 3.41, item E (modificado de Farkas 1981 e Thomas 1987);



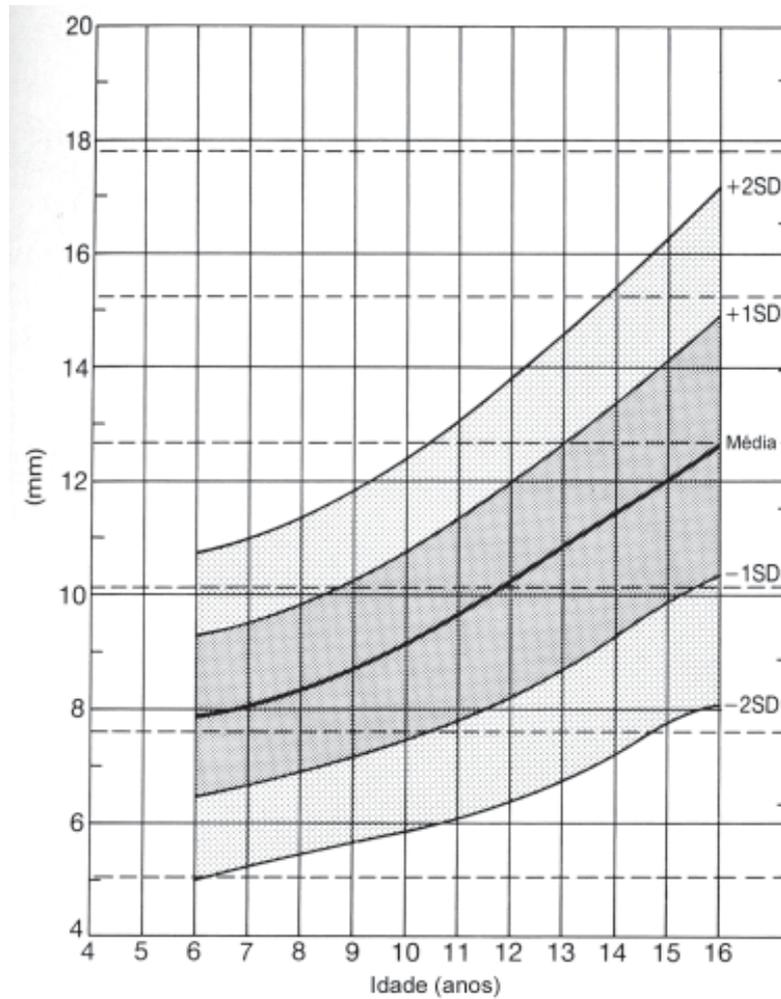
7. Tamanho do filtrum (comprimento), ambos os sexos, do nascimento aos 16 anos de idade - Figura 3.42, item G (modificado de Feingold e Bossert 1974);



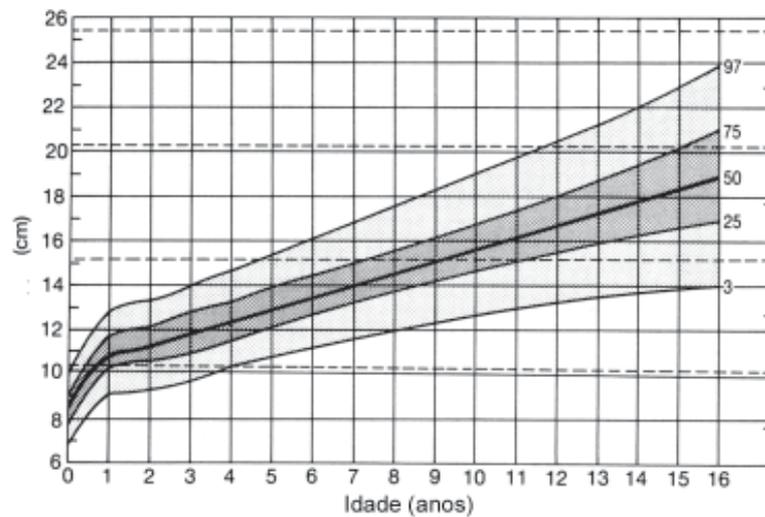
8. Distância intercomissural, ambos os sexos, do nascimento aos 16 anos de idade - Figura 3.42, item J (modificado de Feingold e Bossert 1974 e Farkas 1981);

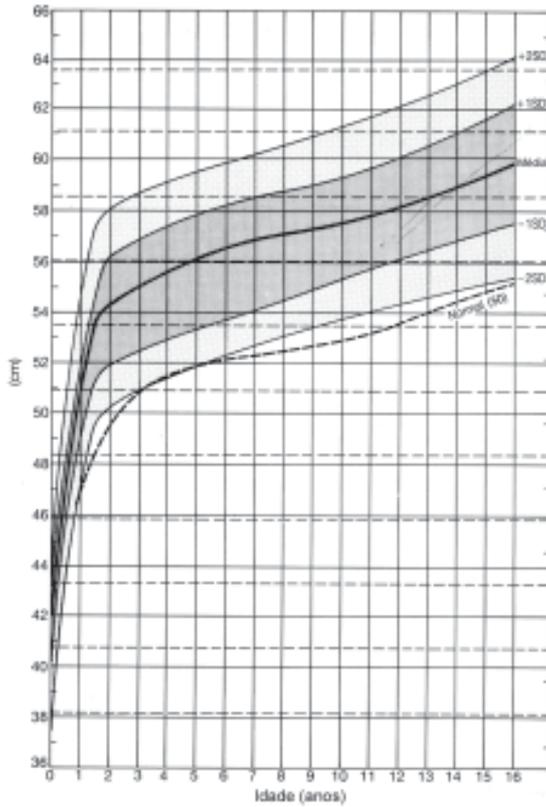


9. Altura palatina, ambos os sexos, de 6 anos aos 16 anos de idade (modificado de Redman 1963);

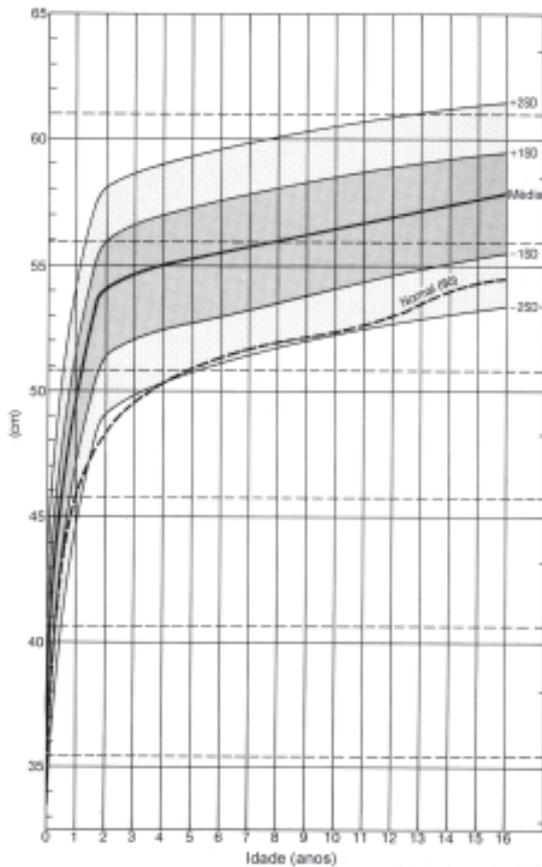


10. Distância intermamilar, ambos os sexos, do nascimento aos 16 anos de idade (modificado de Feingold e Bossert 1974);

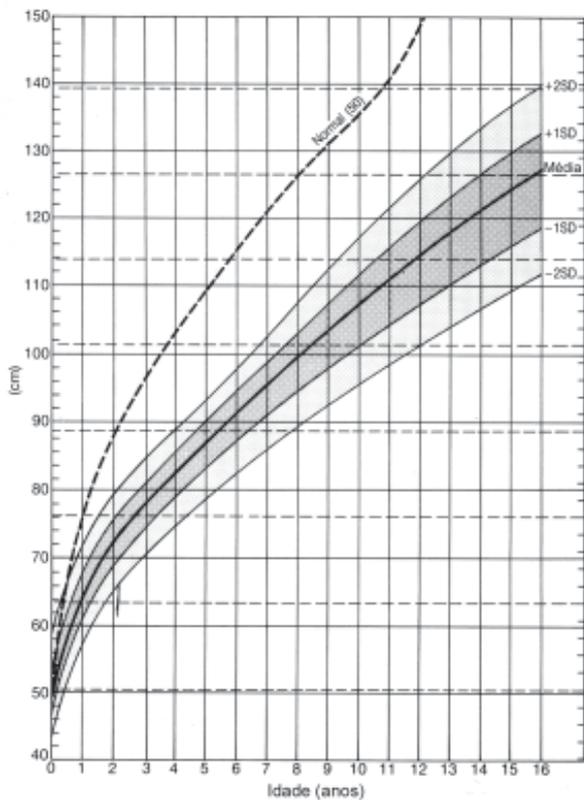




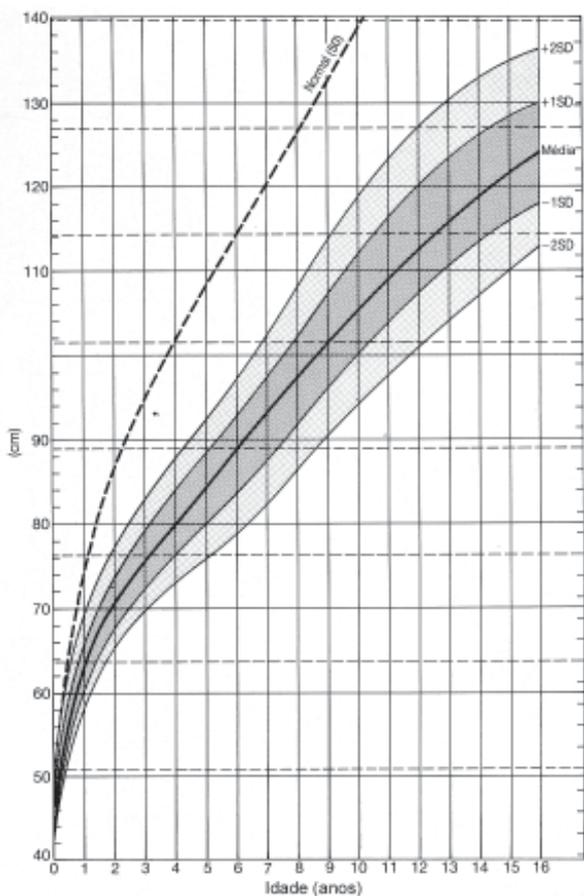
11. Perímetro cefálico de indivíduos do sexo masculino com Acondroplasia, do nascimento aos 16 anos de idade (modificado de Horton 1978);



12. Perímetro cefálico de indivíduos do sexo feminino com Acondroplasia, do nascimento aos 16 anos de idade (modificado de Horton 1978);

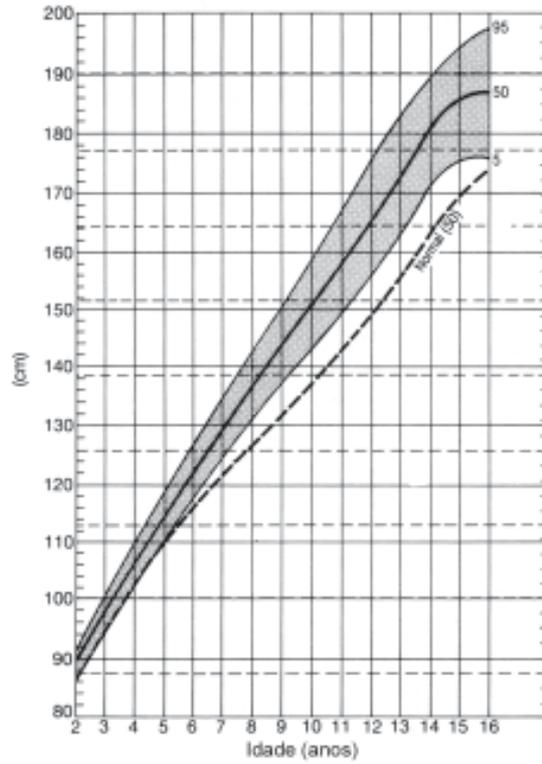


13. Estatura de masculinos com Acondroplasia, do nascimento aos 16 anos de idade (modificado de Horton 1978);

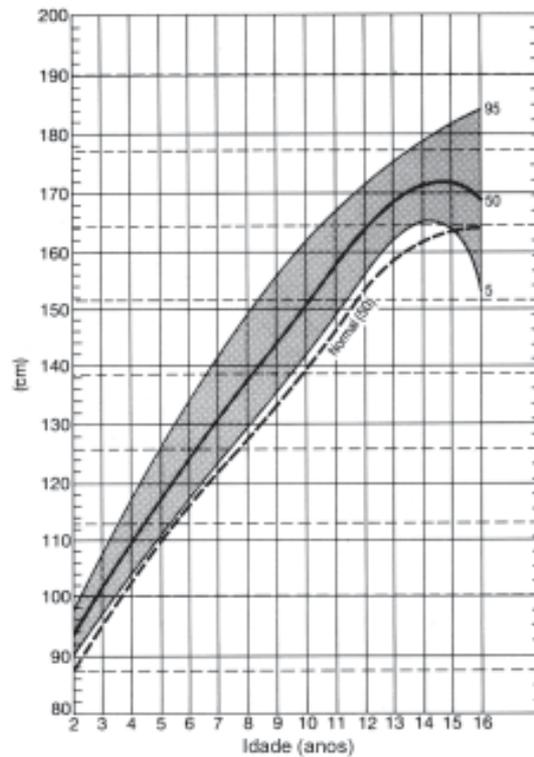


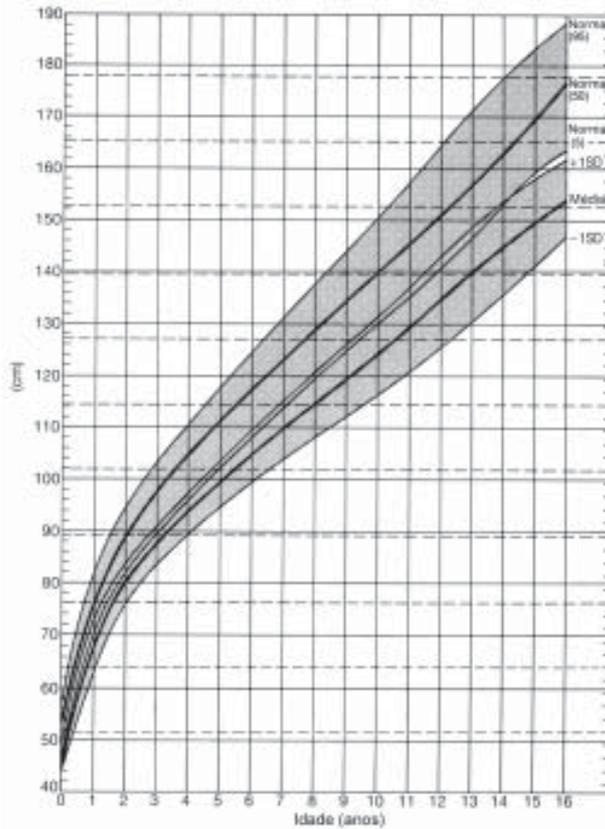
14. Estatura de femininos com Acondroplasia, do nascimento aos 16 anos de idade (modificado de Horton 1978);

15. Estatura na síndrome de Marfan em indivíduos do sexo masculino, do nascimento até os 16 anos de idade (modificado de Pyeritz 1985);

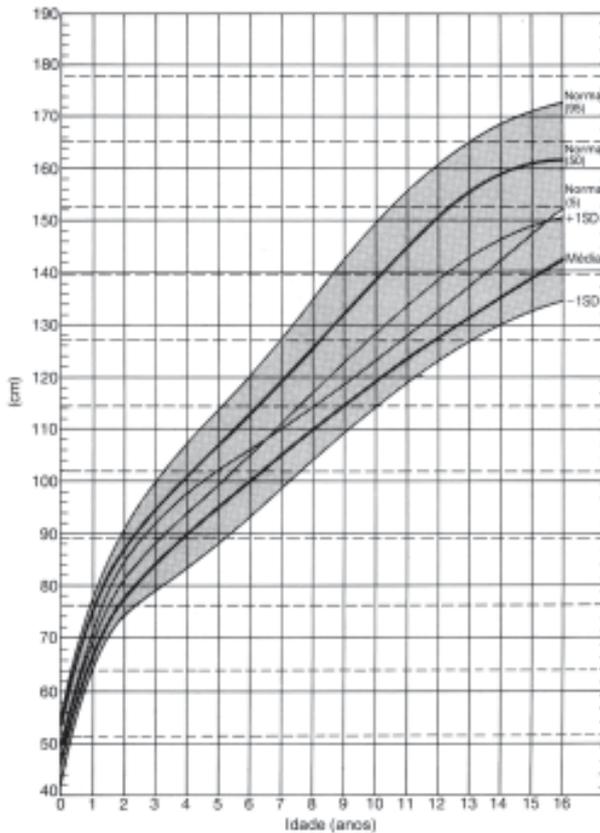


16. Estatura na síndrome de Marfan em indivíduos do sexo feminino, do nascimento até os 16 anos de idade (modificado de Pyeritz 1985);

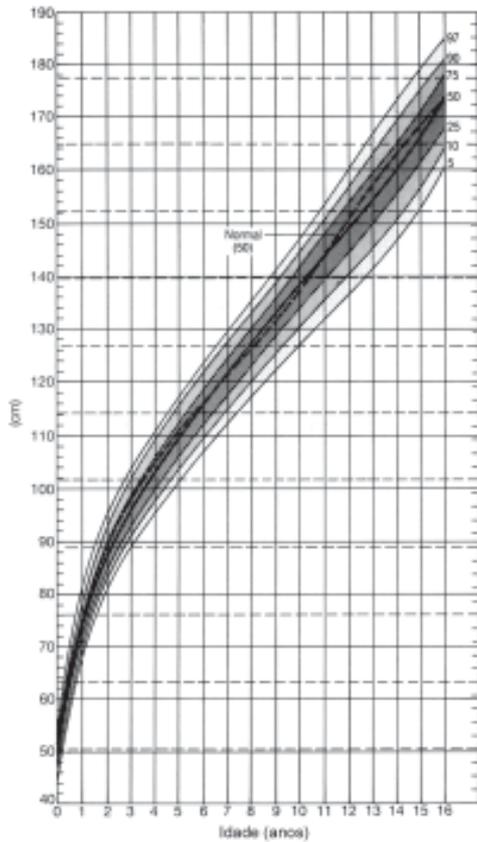




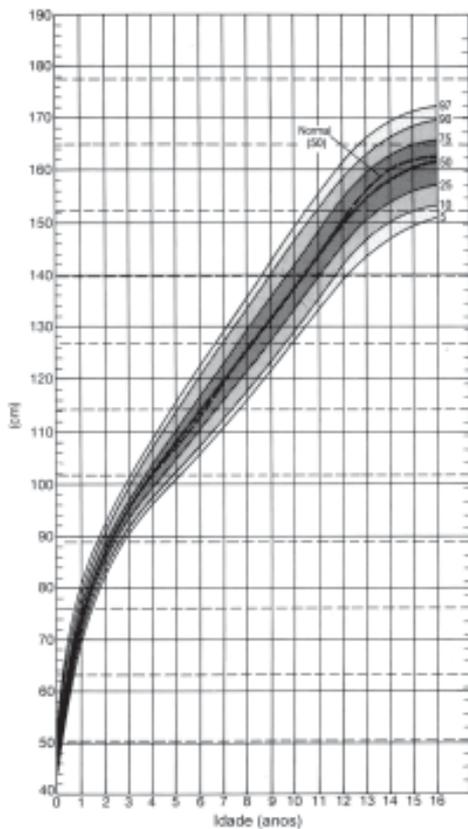
17. Estatura na síndrome de Noonan, em indivíduos do sexo masculino, do nascimento aos 16 anos de idade (modificado de Witt 1986 e Ranke 1988);



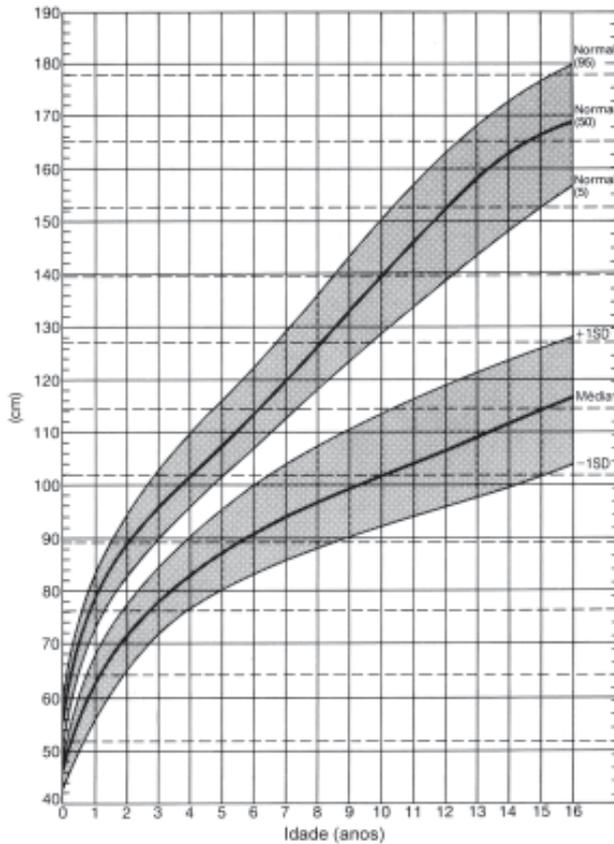
18. Estatura na síndrome de Noonan, em indivíduos do sexo feminino, do nascimento aos 16 anos de idade (modificado de Witt 1986 e Ranke 1988);



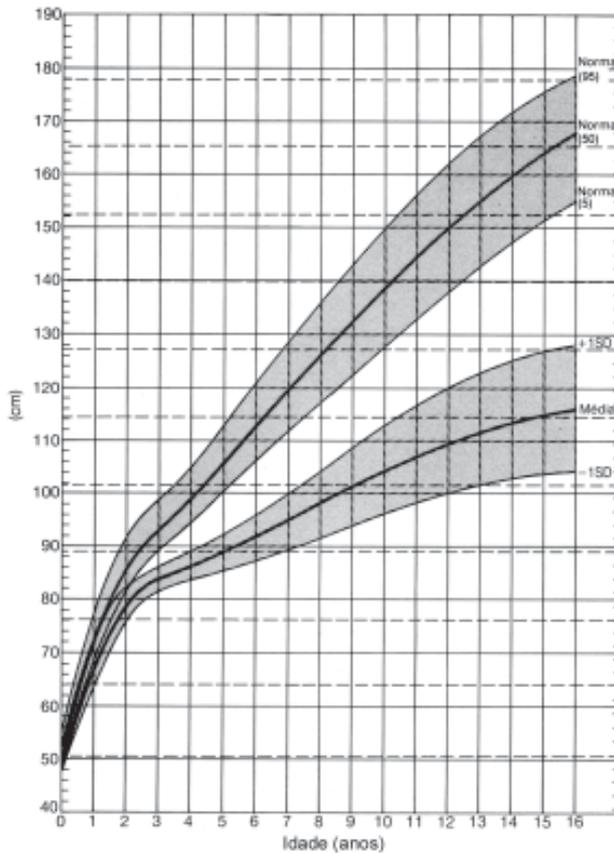
19. Estatura na síndrome de Prader-Willi, em indivíduos do sexo masculino, do nascimento aos 16 anos de idade (modificado de Holm e Nugent 1982);



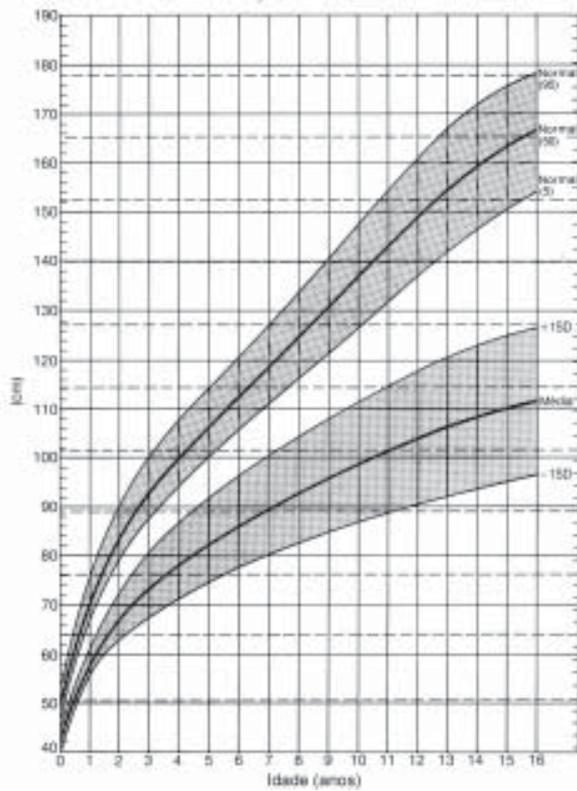
20. Estatura na síndrome de Prader-Willi, em indivíduos do sexo feminino, do nascimento aos 16 anos de idade (modificado de Holm e Nugent 1982);



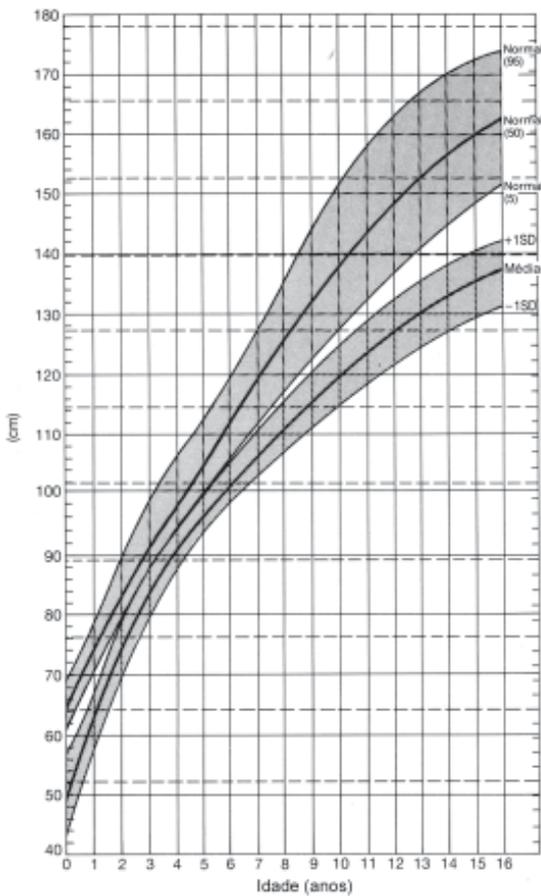
21. Estatura na Displasia Diastrófica, em ambos os sexos, do nascimento aos 16 anos de idade, comparada à curva de parâmetros de normalidade (modificado de Horton 1982);



22. Estatura na Pseudo-acondroplasia, em ambos os sexos, do nascimento aos 16 anos de idade, comparada à curva de normalidade (modificado de Horton 1982);

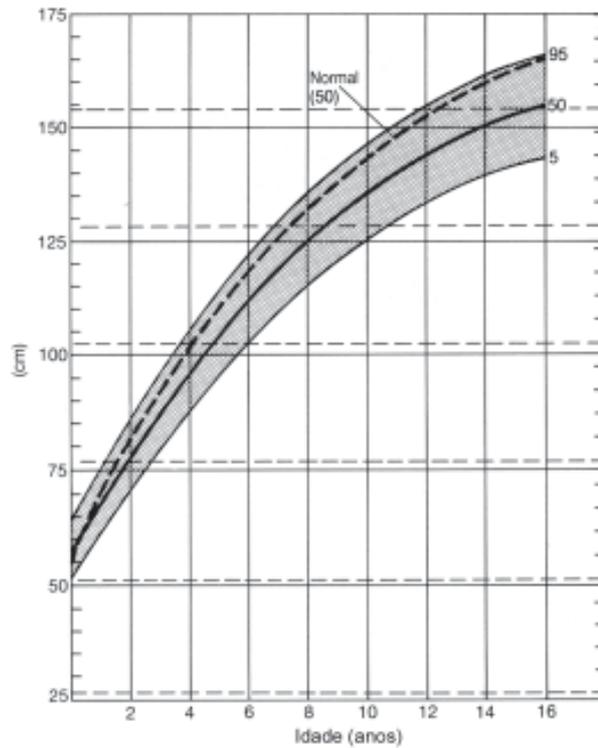


23. Estatura na Displasia Espândilo-epifisária Congênita, em ambos os sexos, do nascimento aos 16 anos de idade, comparada com a curva de normalidade (modificado de Horton 1982);

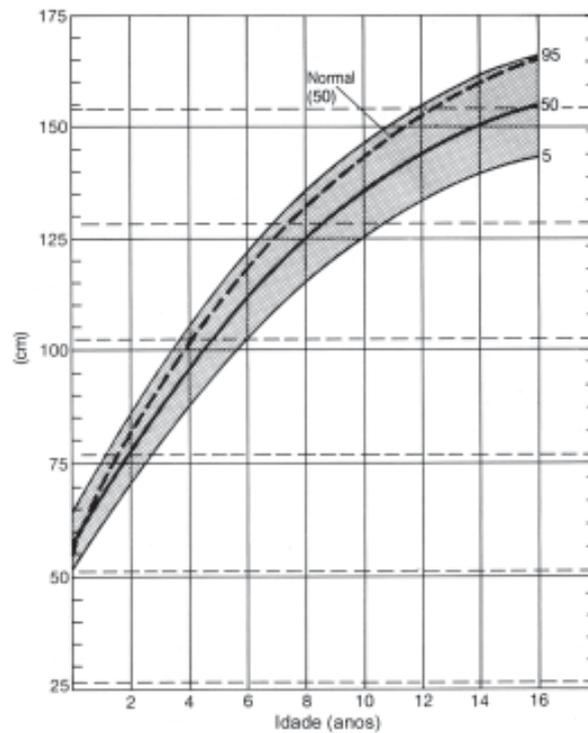


24. Estatura na síndrome de Turner, do nascimento aos 16 anos de idade, comparada à normalidade (modificado de Ikeda 1982 e Park 1982);

25. Estatura na síndrome de Williams do sexo masculino, do nascimento aos 16 anos de idade, comparada com a normalidade (modificado de Morris 1988);



26. Estatura na síndrome de Williams do sexo feminino, do nascimento aos 16 anos de idade, comparada com a normalidade (modificado por Morris 1988).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AASE, J.M. and Lyons, R.B. (1971). Technique for recording dermatoglyphics. *Lancet*, 1, 432-3.
2. ALONSO, L.G. Estudo genético-clínico das craniostenoses isoladas e associadas. São Paulo, 1997, 168p. Tese de Mestrado. Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina;
3. ALONSO, L.G.; Genofre, G.C. Aspectos genéticos do desenvolvimento craniofacial (Craniofacial developmental genetics aspects). *Ver Odontol. Univ. Santo Amaro*, vol.3, n.º 1, p.17-19, jan/jun. 1998;
4. BELLUS, G.A.; Gaudenz, K.; Zackai, E.H.; Clarke, L.A.; Szabo, J.; Francomano, C.A.; Muenke, M. (1996). Identical mutations in three different fibroblast growth factor receptor genes in autosomal dominant craniosynostosis syndromes. *Nat Genet*, 14: 174-176;
5. BINO, F.; Gwanter, H.L. and Baum, J. (1983). The hypermobility syndrome. *Pediatrics*, 72, 701-6.
6. BRUETON, L.A.; Winter, R.M. (1993). Molecular aspects of morphogenesis. *Baillière's Clinical Paediatrics: The New Genetics*. Baillière Tindall, London 1: 2, 345-373;
7. BUITING, K.; Saitoh, S.; Gross, S.; Dittrich, B.; Schwartz, S.; Nicholls, R.D.; Horsthemke, B. (1995) Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. *Nat Genet* 9:395-400;
8. CAMERON, F.J.; Hageman, R.M.; Cooke-Yarborough, C.; Kwok, C.; Goodwin, L.L.; Sillence, D.O.; Sinclair, A.H. (1996) A novel germ line mutations in SOX9 causes familial campomelic dysplasia and sex reversal. *Hum Mol Genet* 5:1625-1630;
9. CARAKUSHANSKY, G: *Semiologia Básica do Recém-Nascido*, Rio de Janeiro, Interamericana, 1979, 206 pp;
10. CARAKUSHANSKY, G: *Semiologia Genética*, in Carakushansky G (ed), *Doenças Genéticas na Infância*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1979, 604 pp;
11. CASANOVA, J.L. (1993) Sequencing double-stranded linear DNA with Sequenase and [α -³⁵S]dATP. *Methods Mol Biol*, 23: 191-197;
12. CHEN, H. and Wooley, P.V. Jr (1978). A developmental assessment chart for non-institutionalized Down syndrome children. *Growth*, 42, 157.
13. COHEN, M.M. Jr. (1986). The etiology of craniosynostosis. In: Cohen, M.M., editor. *Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation, and management*. New York: Raven Press. p.59-80;
14. COHEN, M.M. Jr. *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management*. New York: Raven Press, 1986;
15. COLVIN, J.S.; Bohne, B.A.; Harding, G.W.; McEwen, D.G.; Ornitz, D.M. (1996) Skeletal overgrowth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet*, 12: 390-397;
16. CRONK, C.; Crocker, A.C.; Pueschel, S.M.; Shea, A.M.; Zackat, E.; Pickens, G. and Reed, R.B. (1988). Growth charts for children with Down syndrome: I month to 18 years of age. (1988). *Pediatrics*, 81, 102-10.

17. CRUYSBERG, J.R.M., Pinckers, A. (1995). Ectopia lentis et pupillae syndrome in three generations. *Br. J. Ophthalmol.* 79: 135-138;
18. CRUYSBERG, J.R.M., Ravenswaaij-Arts, C.M.A., Pinckers, A., Roddi, R., Brunner, H.G. Craniosynostosis Associated With Ectopia Lentis in Monozygotic Twin Sisters. *Brief Clinical Report*, p.201-205, 1999;
19. CURRARINO, G. and Silverman, F.N. (1960). Orbital hypotelorism, arhinencephaly, and trigonocephaly. *Radiology*, 74, 206-17.
20. DENG, C.; Wynshaw-Boris, A.; Zhou, F.; Kuo, A.; Leder, P. (1996) Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell*, 84: 911-921;
21. DIETZ, H.C.; Ramirez, F.; Sakai, L.Y. (1994) Marfan's syndrome and other microfibrillar diseases. *Adv Hum Genet* 22:153-186;
22. DIONNE, C.A.; Crumley, G.; Bellot, F.; Kaplow, J.M.; Searfoss, G.; Ruta, M.; Burgess, W.H.; Jaye, M.; Schelessinger, J. (1990) Cloning and expression of two distinct high-affinity receptors cross-reacting with acidic and basic fibroblast growth factors. *EMBO J*, 9: 2685-2692;
23. DITTRICH, B.; Buiting, K.; Korn, B.; Rickard, S.; Buxton, J. et al (1996) Imprint switching on human chromosome 15 may involve alternative transcripts of the SNRPN gene. *Nat Genet* 14:163-170;
24. EASTON, D.F.; Ponder, M.A.; Huson, S.M.; Ponder B.A.J. (1993) An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type I (NFI); evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 53:305-313;
25. ESTIVILL, X. (1996) Complexity in a monogenic disease. *Nat Genet* 12:348-35;
26. FARKAS, L.G. (1981). *Anthropometry of the head and face in medicine*. Elsevier, New York.
27. FEINGOLD M & Bossert WH: Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation, *Birth Defects*, 10 (13), 1974;
28. FEINGOLD, M. and Bossert, W.H. (1974). Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. *Birth Defects: Original Article Series*, X(13), 1-15.
29. FEINGOLD, M. and Bossert, W.H. (1974). Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. *Birth Defects: Original Article Series*, X, 13.
30. FELDMAN, G.J.; Ward, D.E.; Lajeunie-Renier, E.; Saavedra, D.; Robin, N.H.; Proud, V.; Robb, L.J.; Cohen, M.M.; Cormier, V.; Munnich, A.; Zackai, E.H.; Wilkie, A.O.M.; Price, R.A.; Muenke, M. A novel phenotypic pattern in X-linked inheritance: craniodrontonasal syndrome maps to Xp22. *Hum Molec Genet*, 6(11): 1937-41, Novembro, 1999;
31. FELDMANN, K.W. and Smith, D.W. (1975). Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *Journal of Pediatrics*, 86, 395-8.
32. FRANKENBURG, W.K. and Dodds, J.B. (1967). The Denver Developmental Screening Test. *Journal of Pediatrics*, 71, 181-91.
33. FRISANCHO, A.R. (1981). New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition*, 34, 2540-5.

34. FURLONG, J. Kurczynski, T.W., Hennessy, J.R. (1987). New marfanoid syndrome with craniosynostosis. *Am. J. Med. Genet.* 26: 599-604;
35. GARN, S.M.; Hertzog, K.P.; Poznanski, A.K. and Nagy, J.M. (1972). Metacarpophalangeal length in the evaluation of skeletal malformation. *Radiology*, 105, 375-81.
36. GEFFERTH, K.: Metatropic dwarfism. *Prog Pediatr Radiol*, 4: 137-151, 1973;
37. GILBERT, S.F. *Biologia do desenvolvimento*. Ribeirão Preto, Editora da Sociedade Brasileira de Genética, 1995, 563p;
38. GIVOL, D.; Yayon, A. (1992) Complecity of FGF receptors: genetic basis for structural diversity and functional specificity. *FASEB J*, 6: 3362-3369;
39. GORLIN, R.J., Cohen, M.M. Jr., Levin, L.S. (1990). Syndrome of the head and neck. 3rd ed. Oxford University Press, p.546-547;
40. GORLIN, RJ; Cohen, MM Jr; Levin, S: *Syndromes of the Head and Neck*, New York, Oxford University Press, 1989;
41. GORRY, M.C.; Preston, R.A., White, G.J.; Zhang, Y.; Singhal, V.K.; Losken, H.W.; Parker, M.G.; Nwokoro, N.A.; Post, J.C.; Ehrlich, G.D. (1995) Crouzon syndrome: mutation in two spliceoforms of FGFR2 and a common point mutation shared with Jackson-Weiss syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 4: 1387-1390;
42. GRAHAM, C.B. (1972). Assessment of bone maturation-methods and pitfalls. *Radiologic Clinics of North America*, 10, 185-202.
43. GREEN, M & Richmond, C: *Pediatric Diagnosis*, Saunders, Philadelphia, 5th ed, 1993;
44. GREULICH, W.W. & Pyle, S.I. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. Stanford University Press, 2ed, 1959;
45. GREULICH, W.W. and Pyle, S.I. (1959). *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*, (2nd edn). Stanford University Press, Stanford. Ca.
46. HALL, J.G. (1985). A study of individuals with arthrogyriposis. *Endocrine Genetics and Genetics of Growth*, pp. 155-62, Alan R. Liss, New York.
47. HALL, JG; Froster-Iskenius, UG; Allanson, JE: *Handbook of Normal Physical Measurements*. Oxford, Oxford Medical Publications, 1989;
48. HAMILL, P.V.; Drizd, T.A.; Johnson, C.L.; Reed, R.B.; Roche, A.F. and Moore, W.M. (1979). Physical growth: National Center for Health Statistics percentile. *American Journal of Clinical Nutrition*, 32, 607-29.
49. HANSMAN, C.F. (1966). Growth of interorbital distance and skull thickness as observed in roentgenographic measurements. *Radiology*, 86, 87.
50. HAWKINS, J.R.; Taylor, A.; Goodfellow, P.N.; Migcon, C.J.; Smith, K.D.; Berkovitz, G.D. (1992) Evidence for increased prevalence of SRY mutations in XY females with complete rather than partial gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet* 51:979-984;
51. HOLM, V.A. and Nugent, J.K. (1982). Growth in the Prader-Willi syndrome. *Birth Defects: Original Article Series*, 18 (3B), 93-100.
52. HORTON, W.A.; Hall, J.G.; Scott C.I.; Pyeritz, R.E. and Rimoin, D.L. (1982). Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondy

- loepiphyseal dysplasia congenita, and pseudoachondroplasia. *American Journal of Disease in Childhood*, 136, 316-9.
53. HORTON, W.A.; Rotter, J.L.; Rimoin, D.L.; Scott, C.L. and Hall, J.G. (1978). Standard growth curves for achondroplasia. *Journal of Pediatrics*, 93, 435-8.
 54. IKEDA, Y.; Higurashi, M.; Egi, S.; Olizeki, N. and Hoshina, H. (1982). An anthropometric study of girls with the Ullrich. Turner syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 12, 271-80.
 55. IOSUB, S.; Fuchs, M.; Bingol, N.; Stone, R.K., Gromisch, D.S. and Wasserman, E. (1985). Palpebral fissure length in Black and Hispanic children: Correlation with head circumference. *Pediatrics*. 75, 318-20.
 56. IWAMOTO, M; Shimazu, A.; Nakashima, K.; Suzuki, F.; Kato, Y. (1991) Reduction in basic fibroblast growth factor receptor is coupled with terminal differentiation of chondrocytes. *J. Biol. Chem.*, 266: 461-467;
 57. JABS, E.W.; Li, X.; Scott, A.F.; Meyers, G.; Chen, W.; Eccles, M.; Mao, J.; Chamas, L.R., Jackson, C.E.; Jaye, M. (1994) Jackson-Weiss and Crouzon syndrome are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nat. Genet.*, 8: 275-279;
 58. JABS, E.W.; Muller, U. Li X. Ma L. Luo W. et al (1993) A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 75:443-450;
 59. JACKSON, C.E.; Weiss, L.; Reynolds, W.A.; Forman, T.F.; (1976) Craniosynostosis, midfacial hypoplasia, and foot abnormalities: an autosomal dominant phenotype in a large Amish Kindred. *J. Pdiatr.*, 88: 963-968;
 60. JACOBS, A.H. and Walton, R.G. (1976). The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics*, 58, 218-22.
 61. JAYE, M.; Schlessinger, J.; Dionne, C.A. (1992) Fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases: molecular analysis and signal transduction. *Biochim Biophys Acta*, 1135: 185-190;
 62. JUNQUEIRA, L.C & Carneiro, J. *Biologia celular e molecular*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1997, 299p;
 63. KATOFF, L. and Reuter, J. (1980). Review of developmental screening tests for infants. *Journal of Clinical Child Psychology*, 9, 30-4.
 64. KRONICK, J.B.; Scriver, C.R.; Goodyer, P.R. and Kaplan, P.B. (1983). A perimortem protocol for suspected genetic disease. *Pediatrics*, 71, 960-3.
 65. KULINS, L.R. and Poznanski, A.K. (1980). Radiological assessment of maturity and size of the newborn infant. *CRC Critical Reviews in Diagnostic Imaging*, Vol. 0, 245-308.
 66. KWOK, C.; Weller, P.A.; Guioli, S.; Foster, J.W.; Mansour, S. et al (1995) Mutation in SOX9, the gene responsible for campomelic dysplasia and autosomal scx reversal. *Am J Hum Genet* 57:1028-1036;
 67. LAESTADIUS, N.D.; Aase, J.M. and Smith, D.W. (1969). Normal inner canthal and outer orbital dimensions. *Journal of Pediatrics*, 74, 465-8.
 68. LEWIN, B. *Genes VI*. Oxford, Oxford University Press, 1997, pp.1173-1212;
 69. LINDOR, N.M., Ney, J.A., Gaffey, T.A. et. al. (1992). A genetic review of complete and partial hydatidiform moles and nonmolar triploidy. *Mayo Clin. Proc.*, 67:791-799;

70. LOPES, LA & Lopez, FA: Medidas antropométricas, in *Semiologia Pediátrica*, Rodrigues YT & Rodrigues PP (eds), Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1999, 313 pp;
71. LOWREY, G.H. (1986). Behavior and personality. In: *Growth and development of children*, (8th edn.), pp.143-219. Year Book Medical Publishers, Chicago;
72. LOWREY, G.H. (1986). Behaviour and personality. In *Growth and development of children*, (8th edn), pp. 143-219. Year Book Medical Publishers, Chicago.
73. LOWREY, G.H. (1986). *Growth and development of children* (8th edn). Year Book Medical Publishers, Chicago.
74. LOWREY, G.H. (1986). *Growth and development of children*, (8th edn.), Year Book Medical Publishers, Chicago;
75. LUBCHENKO, L. (1986). In Lowrey, G.H. *Growth and development of children*, (8th edn). Year Book Medical Publishers, Chicago.
76. LUBCHENKO, L. (1986). In Lowrey, G.H. *Growth and development of children*, (8th edn.). Year Book Medical Publishers, Chicago;
77. LYON, M.F. (1961). Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 190:372-373;
78. MA, H.W.; Lajeunie, E.; Le Merrer, M.; Parseval, N. de; Serville, F.; Weissenbach, J.; Munnich, A.; Renier, D. (1995) No evidence of genetic heterogeneity in Crouzon craniofacial dysostosis. *Hum. Genet.*, 96: 731-735;
79. MCKUSICK, V.A. (1992) *Mendelian inheritance in man*. 10th edn. Johns Hopkins University Press, Baltimore;
80. MEANEY, F.J. and Farrer, L.A. (1986). *Clinical anthropometry and medical genetics: a compilation of body measurements in genetic and congenital disorders*. *American Journal of Medical Genetics*, 25, 343-59.
81. MEHES, K. (1974). Inner canthal and intermammary indices in the newborn infant. *Journal of Pediatrics*, 85, 90.
82. MERLOB, P.; Sivan, Y. and Reisner, S.H. (1984). Anthropometric measurements of the newborn infant 27 to 41 gestational weeks. *Birth Defects: Original Article Series*, 20, 7. March of Dimes Birth Defects Foundation, White Plains, NY.
83. MEYERS, G.A., Day, D.; Goldberg, R.; Daentl, D.L.; Przylepa, K.A.; Abrams, L.J.; Graham Jr., J.M.; Feingold, M.; Moeschler, J.B.; Rawnsley, E.; Scott, A.F., Jabs, E.W. (1996) FGFR2 exon IIIa and Iic mutations in Crouzon, Jackson-Weiss, and Pfeiffer syndromes: evidence for missense changes, insertions, and a deletion due to alternative RNA splicing. *Am J Hum Genet*, 58: 491-498;
84. MEYERS, G.A.; Orlow, S.J.; Munro, I.R.; Przylepa, K.A.; Jabs, E.W. (1995) Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nat. Genet.*, 11: 462-464;
85. MILLER, S.A.; Dykes, D.D.; Polesky, H.F. (1988) A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.*, 16: 1215;
86. MOORE, K.L. *Embriologia clínica*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1990, 355p;

87. MORRIS, C.A.; Derusey, S.A.; Leonard, C.O.; Dilts, C. and Blackburn, B.I. (1988). Natural history of Williams syndrome: physical characteristic. *Journal of Pediatrics*, 113, 318-26.
88. MUELLER, R.F.; Sybert, V.P.; Johnson, J.; Brown, Z.A. and Chen, W.J. (1983). Evaluation of a protocol for post-mortem examination of stillbirths. *New England Journal of Medicines*, 309, 586-90.
89. MUENKE, M., Schell, U. (1995). Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders. *Trends Genet.*, 11: 308-313;
90. MURAGAKI, Y., Mundlos, S., Upton, J., Olsen, B.R. (1996). Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. *Science*, 272: 548-551;
91. MUSTACCHI, Z. Incidência de Colecistolitíase em Síndrome de Down Aspectos Específicos de Diagnóstico: Genético, Clínico e Laboratorial. Universidade de São Paulo, Tese de Mestrado, Fac. Ciências Farmacêuticas, Curso de Pós-Graduação em Farmácia, Área de Análises Clínicas e Toxicológicas, São Paulo, 1996;
92. MUSTACCHI, Z.; Rozone, G.; Síndrome de Down: Aspectos Clínicos e Odontológicos. Cid Editora 1990. São Paulo-Brasil;
93. MUSTACCHI, Z. et all. The Prejudice of Imagination Characterized by a Composite Picture on the Pre-Concept Image of Down Syndrome. Abstract of "Internacional Conference The Joy of Living", Jerusalem, Israel, October 19-21, 1999;
94. MUSTACCHI, Z. et all. Weight and Height Profile of a Group of 4,360 Down Syndrome Patients Analysed in Brazil. Abstract of "Internacional Conference The Joy of Living", Jerusalem, Israel, October 19-21, 1999;
95. NASKI, M.C.; Wang, Q.; Xu, J.; Ornitz, D.M. (1996) Graded activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia. *Nat. Genet.*, 13: 233-237;
96. NEILSON, K.M.; Friesel, R.E. (1995) Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor-2 by a point mutation associated with Crouzon syndrome. *J. Biol. Chem.*, 270: 26037-26040;
97. NEILSON, K.M.; Friesel, R.E. (1996) Ligand-independent activation of fibroblast growth factor receptors by point mutations in the extracellular, transmembrane, and kinase domains. *J. Biol. Chem.*, 271: 25049-25057;
98. NELSON, L.B., Maumenee, I.H. (1982). Ectopia lentis. *Surv. Ophthalmol.* 27: 143-160;
99. OLDRIDGE, M.; Wilkie, A.O.M.; Slaney, S.F.; Poole, M.D.; Pulleyn, L.J.; Rutland, P.; Hockley, A.D.; Wake, M.J.C.; Goldin, J.H.; Winter, R.M.; Reardon, W.; Malcom, S. (1995) Mutations in the third immunoglobulin domain of the fibroblast growth factor receptor-2 gene in Crouzon syndrome. *Hum Mol Genet*, 4: 1077-1082;
100. ORNITZ, D.M.; Xu, J.; Colvin, J.S.; McEwen, D.G.; MacArthur, C.A.; Coulier, F.; Gao, G.; Goldfarb, M. (1996) Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J. Biol. Chem.*, 271: 15292-15297;
101. PARK, E.; Bailey, J.D. and Cowell, C.A. (1983). Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. *Pediatric Research*, 7, 1-7.
102. PARK, W.J.; Bellus, G.A.; Jabs, A.W. (1995 a) Mutations in fibroblast growth factor receptors: phenotypic consequences during eukaryotic development. *Am J Hum Genet.*, 57: 748-754;

103. PARK, W.J.; Meyers, G.A.; Li, X.; Theda, C.; Day, D.; Orlow, S.J.; Jones, M.C.; Jabs, E.W. (1995 b) Novel FGFR2 mutations in Crouzon and Jackson-Weiss syndrome show allelic heterogeneity and phenotypic variability. *Hum Mol Genet*, 4: 1229-1233;
104. PEREIRA, L.; Levran, O.; Ramirez, F.; Lynch, J.R.; Sykes, B.; Pyeritz, R.E.; Dietz, H.C. (1994) A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan's syndrom. *N Engl J Med* 331:148-153;
105. PESME, Verger, Montoux (1950). Dysostose craniofaciale avec ectopie du cristallin. *Arch. Fr. Pédiatr.* 7: 348-353;
106. POZNANSKI, A.K.; Kuhns, L.R. and Garn, S.M. (1976). Radiology evaluation of maturation. Practical approaches to pediatric radiology, pp. 293-310. Year Book Medical Publishers, Chicago.
107. PRYOR, H.B. (1966). Charts of normal body measurements and revidés width-weight tables in graphic form. *Journal of Pediatrics*, 68, 615.
108. PRZYLEPA, K.A.; Paznekas, W.; Zhang, M.; Goalbi, M.; Bias, W.; Bamshad, M.J.; Carey, J.C.; Hall, B.D.; Stevenson, R.; Orlow, S.J.; Cohen, M.M. Jr.; Jabs, E.W. (1996) Fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome. *Nat Genet* 13: 492-494;
109. PULLEYN, L.J.; Reardon, W.; Wilkes, D.; Rutland, P.; Jones, B.M.; Hayward, R.; Hall, C.M.; Brueton, L.; Chun, N.; Lamme, E.; Malcolm, S.; Winter, R.M. (1996) Spectrum of craniosynostosis phenotypes associated with novel mutationn at the fibroblast growth factor receptor 2 locus. *Eur J Hum Genet* 4:283-291;
110. PYERITZ, R.E. (1985). Growth and anthropometrics the Marfan syndrome. *Endocrine Genetics and Genetics of Growth* , pp. 135-40. Alan R. Liss, New York.
111. RANKE, M.B.; Heidemann, P.; Knupfer, C.; Enders, H.; Schmaltz, A. and Bierich, J.R. (1988). Noonan syndrome; growth and clinical manifestations in 144 cases. *European Journal of Pediatrics*, 48, 220-7.
112. REARDON, W.; Winter, R.M.; Rutland, P.; PulleyN, L.J.; Jones, B.M.; Malcom, S. (1994) Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause. Crouzon syndrome. *Nat Genet* 8:98-103;
113. REDMAN, R.S. (1963). Measurement of normal and reportedly malformed oalatal vaults II: Normal juvenile measurements. *Journal of Dental Research*, 45, 266.
114. REICHEL, E., Wiggs, J.L., Mukai, S., D'Amico, D.J. (1992). Oxycephaly, bilateral ectopia lentis, and retinal detachment. *Ann. Ophthalmol*, 24:97-98;
115. RIMOIN, D.L., Horton, W.A.: Short stature. Part II. *J Pediatr* 92:679-704, 1978;
116. ROBINOW, M. and Roche, A.F. (1973). Low-set ears. *American Journal of Diseases in Children*, 125, 482-3.
117. RUTLAND, P. ; PulleyN, L.J.; Reardon, W.; Baraitser, M.; Hayward, R.; Jones, B.; Malcolm, S.; Winter, R.M.; Oldridge, M.; Staney, S.F.; Poole, M.D.; Wilkie, A.O.M. (1995) Identical mutations in the Pfeiffer gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 9:173—176;
118. SALINAS, C.F. *Genética craneofacial*. Washington, Organizacion Panamericana de la salud, 1979, 256p.;

119. SCHELL, U.; Hehr, A.; Feldman, G.J.; Robin, N.H.; Zachal, E.H.; Die-Smulders, C. de.; Viskochil, D.H.; Stewart, J.M.; Wolff, G.; Ohashi, H.; Price, R.A.; Cohen, M.M.; Muenke, M. (1995) Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome. *Hum Mol Genet* 4:323-328;
120. SCHLUETER, K.; Funfack, W.; Pachalay, J. and Weber, B. (1976). Development of subcutaneous fat in infancy. *European Journal of Pediatrics*, 123, 255-67.
121. SHPRINTZEN, R.J., Goldberg, R.B. (1982). A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abnormal hernias. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, 2:65-67;
122. SIVAN, Y.; Merlob, P. and Reisner, S.H. (1983). Sternum length, torso length, and internipple distance in newborn infants. *Pediatrics*, 72, 523-5.
123. SIVAN, Y.; Merlob, P. and Reisner, S.H. (1983). Upper limb standards in newborns. *American Journal of Diseases in Childhood*, 137, 829-32.
124. SMITH, D.W. and Cohen, M.M. (1973). Widow's peak scalp-hair anomaly and its relation to ocular hypertelorism, *Lancet*, 2, 1127-8.
125. SMITH, D.W. and Gong, B.T. (1973). Scalp hair patterning as a clue to early fetal brain development. *Journal of Pediatrics*, 83, 374-00.
126. SMITH, D.W. and Greely, M.J. (1978). Unruly scalp hair in infancy: its nature and relevance to problems of brain morphogenesis. *Pediatrics*, 61, 783-5.
127. STEINBERGER, D.; Mulliken, J.B.; Muller, U. (1995) Predisposition for cysteine substitutions in the immunoglobulin-like chain of FGFR 2 in Crouzon syndrome. *Hum Genet* 96:113-115;
128. STEINBERGER, D.; Reinhartz, T.; Unsold, R.; Muller, U. (1996) FGFR2 mutation in clinically nonclassifiable autosomal dominant craniosynostosis with pronounced phenotypic variation. *Am J Med Genet* 66:81-86;
129. TANNER, J.M. (1975). Growth and endocrinology of the adolescent. In *Endocrine and genetic disease in childhood*. (2nd edn). (ed. A Gardner). W.B. Saunders. Philadelphia.
130. TANNER, J.M. (1978). Physical growth and development. In *Textbook of pediatrics* (ed. J.O. Forfar and G.C. Arneil). pp.253-303. Churchill Livingstone, Edinburgh.
131. TANNER, J.M. and Whitehouse, R.H. (1976). Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of Diseases in Childhood*, 51, 170-9.
132. TARTAGLIA, M.; Valeri, S.; Velardi, F.; Di Rocco, C.; Barraglia, P.A. (1997) Trp290Cys mutation in exon IIIa of the fibroblast growth factor receptor 2.(FGFR2) gene is associated with Pfeiffer syndrome. *Hum Genet* 99:602-606;
133. THELANDER, H.E. (1966). Abnormal patterns of growth and development in mongolism. An anthropometric study. *Clinical pediatrics*, 5, 493.
134. THOMAS, I.T.; Gaitantzis, Y.A. and Frias, J.L. (1987). Palpebral fissure length from 29 weeks gestation to 14 years, *Journal of Paediatrics*, III(2), 267-8.
135. UCHIDA, I. and Soltan, H.C. (1963). Evaluation of dermatoglyphics in medical genetics. *Pediatric Clinics of North America*, 10, 409.

136. VALADARES, ER & Pena, SD: Manual para o exame morfológico da criança. Sociedade Brasileira de Pediatria - Comitê de Genética, Belo Horizonte, 1988, 68 pp;
137. VIEILLE-GROSJEAN, I.; Hunt, P.; Gulisano, M.; Boncinelli, E.; Thorogood, P. Branquial HOX gene expression and human craniofacial development. *Dev Biol*, 183:49-60, 1997;
138. WAALER, F.; Thorsen, T.; Stoa, K.F. and Aarskog, D. (1974). Studies in male puberty. *Acta paediatrica Scandinavica*, supplement 249.
139. WARMAN, M.L.; Mulliken, J.B.; Hayward, P.G.; Muller, U. (1993) Newly recognized autosomal dominant disorder with craniosynostosis. *Am J Med Genet* 46:444-449;
140. WILKIE, A.O.M.; Morris-Kay, G.M.; Jones, E.Y.; Heath, J.K. (1995) Functions of fibroblast growth factors and their receptors. *Curr Biol* 5:500-507;
141. WITT, D.R.; Keena, B.A.; Hall, J.G. and Allanson, J.E. (1986). Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clinical Genetics*, 30, 150-3.
142. WOLF, U. (1995a) The genetic contribution to the phenotype, *Hum Genet* 95:127-148;
143. YOUNG, I.D. (1989). Cranioectodermal dysplasia (Sensenbrenner's syndrome). *J. Med. Genet.* , 26: 393-396;
144. ZACHMANN, M.; Prader, A.; Kind, H.P.; Hacflinger, H. and Budliger, H. (1974). Testicular volume during adolescence. *Helvetia paediatrica acta*, 29, 61-72.