

**WE TOUCH THE FUTURE
WHEN WE TEACH**



31

**PRINCIPAIS
SÍNDROMES BASEADAS
EM EVIDÊNCIAS**

ZAN MUSTACCHI

Capítulo 31

PRINCIPAIS SÍNDROMES BASEADAS EM EVIDÊNCIAS

ZAN MUSTACCHI

SÍNDROME DE DOWN (Síndrome de Trissomia 21)

- Hipotonia muscular;
- Fácies achatada;
- Rimas palpebrais oblíquas;
- Pavilhões auriculares pequenas;
- Cardiopatia;
- Comprometimento intelectual.

(ver Capítulo 06 - Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossopatias e Capítulo 21 - Síndrome de Down)



SÍNDROME DA TRISSOMIA 18

- RDNPM;
- Punhos cerrados;
- Esterno curto;
- Cristais papilares formando desenhos de curvas rasas;
- Retrognatia;
- Displasia Auricular;
- Pé em "mata-borrão".

(ver Capítulo 06 - Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossopatias)



SÍNDROME DE TRISSOMIA 13 (Síndrome de Trissomia D₁)

- Malformações de olhos;
 - Nariz;
 - Lábios e lobos cerebrais frontais, do tipo da holoprosencefalia;
 - Polidactilia;
 - Unhas estreitas, de convexidade exagerada;
 - Falhas cutâneas na parte posterior do couro cabeludo;
 - Fissura lábio-palatal;
 - Cardiopatia complexa;
 - Anomalias nefrourológicas;
 - Comprometimento severo sistêmico e intelectual.
- (ver Capítulo 06 - Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossopatias)



SÍNDROME 5p-

(Síndrome do Miado de Gato; Síndrome da Deleção Parcial do Braço Curto do Cromossomo 5; Monossomia do Braço Curto do Cromossomo 5)

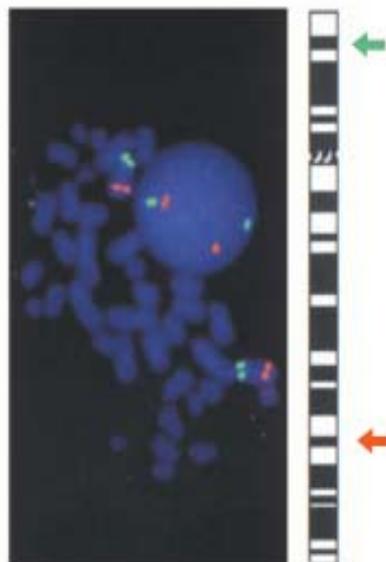
- RDNPM;
- Choro lembrando miado de gato, durante o primeiro ano;
- Microcefalia;
- Posição antimongolóide das fendas palpebrais;
- Laringotraqueomalácia;
- Choro monotonal.



Reação de FISH - hibridização.

Verde: 5p15.2

Laranja: 5q31



SÍNDROME DE TRISSOMIA PARCIAL 4p+
(Trissomia do Braço Curto do Cromossomo 4)

- Fácies típica;
- Grave atraso mental acompanhado ou não de convulsões;
- Atraso do crescimento.



SÍNDROME 4p- (Síndrome da Deleção do Braço Curto do Cromossomo 4; Monossomia de 4p)

- Hipertelorismo;
- Nariz largo ou aquilino em “elmo”;
- Microcefalia e/ou assimetria craniana;
- Orelhas grosseiras e de implantação baixa;
- Fosseta pré-auricular;
- Hemangioma plano de glabella;
- Fissura lábio-palatal.



COMBINAÇÃO DA ANIRIDIA COM O TUMOR DE WILMS “11p”
(Deleção do 11p)

- RDNPM;
- Déficit mental;
- Microcefalia;
- Lábios grossos;
- Micrognatia;
- Catarata congênita; Criptorquidia;
- Hipospádia;
- Ausência de íris (aniridia);
- Tumor renal;
- Hipossomia.



SÍNDROME DE MOSAICISMO DE TRISSOMIA 8

- RDNPM;
- Longelineo;
- Lábios grossos;
- Olhos encavados;
- Pavilhões auriculares em abano;
- Camptodactilia;
- Comprometimento intelectual.

SÍNDROME DE TRISSOMIA 9p

- RDNPM;
- Hipoplasia das falanges terminais, com hipoplasia ungueal;
- Microcefalia;
- Fechamento tardio da fontanela anterior;
- Hipertelorismo;
- Telecanto;
- Epicanto;
- Hiperplasia malar.

SÍNDROME DE MOSAICISMO DE TRISSOMIA 9

- Contraturas articulares;
- Cardiopatia congênita;
- Pavilhões auriculares malformados e de implantação baixa.

SÍNDROME DA TRIPLOIDIA E SÍNDROME DO MOSAICO TRIPLÓIDE/DIPLÓIDE

- Placenta volumosa com alterações hidatiformes;
- Comprometimento intelectual;
- Atraso do crescimento;
- Sindactilia dos dedos médio e anular;
- Cardiopatia.

SÍNDROME 9p- (Monossomia 9p-; Deleção do Braço Curto do 9)

- Cranioestenose da sutura metópica com trigonocefalia;
- Tendência a hipotelorismo orbital;
- Fendas palpebrais inclinadas para cima;
- Hipoplasia das Cristas supra-orbitárias;
- Occipito achatado;
- Pescoço curto.

(ver Capítulo 03 - Anamnese, Exame Clínico Dirigido e Parâmetros Antropométricos dos Desvios Fenotípicos).

SÍNDROME DE TRISSOMIA 10q PARCIAL

- RDNPM;
- Ptose;
- Fendas palpebrais curtas;
- Camptodactilia;
- Hipotricose de sobrancelhas;
- Microcefalia;
- Fácies achatadas;
- Microenofthalmia.

SÍNDROME 13q-

Monossomia Parcial do Braço Longo do 13q; Deleção do Braço Longo do 13)

- RDNPM;
- Microcefalia;
- Dorso nasal alto;
- Anomalias dos olhos (exoftalmia, macroftalmia);
- Hipoplasia do polegar;
- Hipertelorismo.

SÍNDROME 18p-

(Monossomia do 18p; Deleção do Braço Curto do 18)

- Atraso mental e do crescimento;
- Ptose palpebral, telecanto ou epicanto;
- Orelhas displásicas;
- Múltiplas malformações osteo-articulares.

SÍNDROME 18q- (Síndrome da Deleção do Braço Longo do Cromossomo 18; Monossomia do 18q)

- RDNPM;
- Hipoplasia do maciço facial médio;
- Antélice saliente;
- Dermatoglifos em verticilos;
- Microcefalia;
- Hipotonia;
- Hipoplasia malar.

SÍNDROME DE TRISSOMIA DE 20p

- Blefarofimose: orelhas grandes e malformadas;
- Cúbito valgo.

SÍNDROME DE KILLIAN-TESCHELER-NICOLA
(Mosaicismo de Paliester; Tetrassomia 12p)

- Telecanto;
- Epicanto;
- Narinas antevertidas;
- Ponte nasal larga;
- *Filtrum* longo;
- Macroglossia;
- Pescoço curto;
- Displasia auricular;
- Convulsões;
- Mosaicismo de isocromossomo 12p em fibroblastos.

SÍNDROME DO “OLHO DE GATO”
(Síndrome do Coloboma da Íris com Imperfuração Anal)

- Coloboma da íris;
 - Posição antimongolóide dos olhos;
 - Atresia do ânus;
 - Microftalmia;
 - Retrognatia;
 - Fistula branquial pré auricular;
 - Epicanto;
 - Telecanto;
 - Hipoplasia dos derivados müllerianos.
- (ver Capítulo 06 - Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossopatias)*

SÍNDROME XXXX (Síndrome do Tetra X)

- Comprometimento intelectual;
- Hipertelorismo discreto ou telecanto;
- Epicanto;
- Clinodactilia;
- 5° sinostose radio cubital;
- Amenorréia DM;
- Distúrbio comportamental.

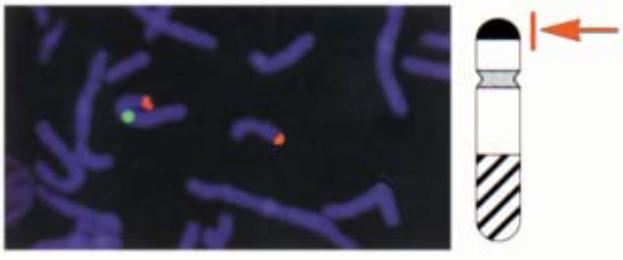
SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD

- Hipoplasia das asas do nariz;
- Hipotireoidismo;
- Surdez neurosensorial;
- Anomalia anorretal e gênito-urinária;
- Síndrome de mal absorção intestinal por insuficiência pancreática;
- Clinodactilia;
- Autossômica Recessiva

SÍNDROME XYY (Duplo Y)

- Estatura elevada;
- Distúrbios comportamentais;
- Comprometimento intelectual;
- Displasia auricular;
- Comprometimentos cognitivos;
- Hipogonadismo.

(ver Capítulo 06 - Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossopatias)

**Reação de FISH - hibridização.**

Verde: Segmento que determina o cromossomo X

Laranja: Yp11

Obs: Esta lâmina habitualmente é utilizada para diagnóstico de situações de infertilidade ou mesmo para determinar o eventual diagnóstico de Síndrome de Turner, podendo no entanto o fragmento alaranjado determinar o número de cromossomos Y pois expressa o segmento SRY que induz a diferenciação gonadal.

**SÍNDROME XXY, SÍNDROME DE KLINEFELTER**

- Hipogonitalismo e hipogonadismo;
- Membros inferiores mais longos;
- Comprometimento intelectual;
- Distúrbios comportamentais;
- Ginecomastia;
- Obesidade centrípeta;
- Azoospermia.

(ver Capítulo 06 - Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossopatias)



SÍNDROME XXXY E XXXXY

- Hipogonitalismo;
- Limitação da pronação ao nível do cotovelo;
- Clinodactilia;
- Diminuição do número de cristas papilares nas pontas dos dedos em avaliação dermatoglífica;
- Alterações auriculares;
- Narinas antevertidas;
- Hipogonitalismo.



SÍNDROME XXXXX (Síndrome Penta X)

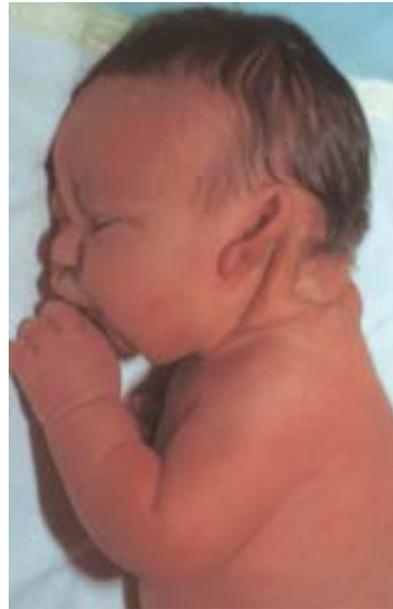
- Comprometimento intelectual;
- Fendas palpebrais de obliquidade dirigida para cima e para fora; persistência do conduto arterial - PCA;
- Mãos pequenas, com clinodactilia dos quintos dedos e dedos fusiformes com hipoplasia genital.



SÍNDROME XO; SÍNDROME DE TURNER

- Paciente feminina de baixa estatura;
- Pescoço alado;
- Caixa torácica larga, com distância anormal entre os mamilos;
- Linfedema congênito ou seus resíduos em MMS e MMI;
- Infantilismo puberal;
- Amenorréia primária;
- Unhas hiperconvexas e encurvadas;
- Rim em ferradura.

(ver Capítulo 06 - Estudo do Cariótipo Humano e Principais Cromossopatias)



Características Genéticas:

- Cariótipo X0 - ausência do cromossomo paterno;
- Cromatina sexual negativa (em 80 a 90% dos casos) – devido a ausência do cromossomo X;
- Aconselhamento genético - O risco de recorrência da síndrome de Turner em irmandade de uma afetada é desprezível, ou seja, raramente ocorre numa mesma família;

Erro de não disjunção

- Em 80% dos casos. Ocorre provavelmente na gametogênese do pai, onde um gameta pode receber cromossomos X ou Y e o outro não receber nenhum cromossomo sexual. Este último, juntando-se a um óvulo normal, gera o zigoto X0, portador da síndrome de Turner. Mas se essa regra fosse seguida, a incidência clínica de Turner e Klinefelter seria a mesma, o que não ocorre, pois a síndrome de Klinefelter tem maior incidência. Isto acontece provavelmente devido a viabilidade variável do zigoto X0.

Monossomia completa ou parcial do cromossomo X

- Monossomia completa do cromossomo X = 45,X. O cromossomo inteiro X está faltando
- Monossomia parcial do cromossomo X. São formadas por anomalias estruturais do cromossomo X. Podem apresentar:
 - a) Deleção do braço curto, dando isocromossomo do braço longo. (46,X,i(Xq))
 - b) Deleções de partes do braço curto ou longo (46,XXq- ou 46,XXp-)
 - c) Deleções de partes de ambos os braços, formando um cromossomo em anel (46,X,r (X)).
- Mosaicos
- A Heterogenidade cariotípica é responsável pelas variações fenotípicas existentes. Exemplo: Indivíduo com síndrome de Turner com cariótipo 46,XXq-, possui um aspecto quase normal e só apresenta amenorréia primária.

Lionização (Inativação de um cromossomo X)

- No cromossomo X, na região do braço curto, está um gen que é responsável pela inativação de um dos cromossomos X, que este, desativado forma o corpúsculo de Barr.

A geneticista Mary Lyon propôs que todas as fêmeas mamíferas normais apresentam expresso somente um cromossomo X e os outros se encontram desativados.

O sexo feminino, devido a lionização (teoria de Lyon), tem a possibilidade de não ser afetado pela anormalidade de um cromossomo X.

As fêmeas são funcionalmente monozigóticas para os genes ligados ao X, já o sexo masculino é monozigótico e sempre expressará as mutações. Com a lionização, a quantidade de informação genética em células masculinas é similar as das células femininas, apesar das femininas

apresentarem XX.

Características Principais

Características Físicas

- Só mulheres com fenótipo pouco feminino
- Subdesenvolvimento genital, Hipogonadismo ou infantilismo sexual -

Genitália infantil

- Grandes lábios despigmentados
- Pequenos lábios ausentes ou pouco desenvolvidos
- Clitóris normal ou eventualmente hipertrofiado
- Vagina estreita

Desenvolvimento inadequado das mamas

- Mamilos afastados entre si e pouco desenvolvidos

Pêlos pubianos e axilares

- Ausência ou poucos deles

Gônadas em fita

- São cordões fibrosos que ocorrem devido a disgenesia das gônadas.

Disgenesia dos ovários

- O desenvolvimento dos ovários se processa normalmente durante os primeiros meses de vida intra-uterina. Parece que o ovário não produz folículos primários, entrando rapidamente em degeneração.

Hipoestrogenismo

- Pouca produção de estrógeno pelos ovários, sendo a principal causa do não desenvolvimento das características sexuais secundárias.

Amenorréia primária

- Ausência da menarca (primeira menstruação). Devido ao ovário degenerar-se logo após começar o seu desenvolvimento.
- A síndrome de Turner é a principal causa desta anomalia.
- Esterilidade.

Outras manifestações clínicas

- Pescoço alado (em 50% dos casos) - ocorre devido a canais linfáticos muito distendidos. Nos recém nascidos, pode haver um “excesso de pele” na região do pescoço que mais tarde pode tornar-se pregas, que vão da cabeça até a região do ombro.
- Cúbito Valgo
- Baixa estatura (média: 1,40m./em 100% dos casos) - esta baixa estatura ocorre devido ao atraso da idade óssea. Não há falta ou diminuição do hormônio de crescimento; ela começa a atrasar-se na época da puberdade se caso não forem submetidas a tratamento hormonal e variam de acordo com a altura dos genitores.

A baixa estatura está relacionada com a monossomia do braço curto do cromossomo X, pois também são baixas as pacientes com monossomia que tem o braço longo do X em dose dupla.

- Tendência à obesidade
- Numerosos nevos pigmentados (em 60% dos casos) - são manchas pelo corpo
- Numerosos fibromas cutâneos - é igual aos fibromas dos pacientes portadores de Neurofibromatose (caroço que é mole quando apalpado)
- Veias salientes - principalmente em membros superiores
- Frouxidão da pele - devido a pouca quantidade de tecido subcutâneo, principalmente na nuca, com tendência para formação de quelóides.
- Anomalias das vértebras
- Encurtamento do quarto e do quinto metacarpianos.
- Doença cardíaca congênita (em 20 a 30% dos casos de Turner) - Coartação da Aorta, ou seja, um estrangulamento da artéria aorta. Isto é a causa de cerca de 70% das malformações cardíacas diagnosticadas em Turner.
- **Displasia óssea.**
- Glândula Tireóide não palpável - hipofunção
- Rim em ferradura - malformação renal com fusão dos pólos superiores ou inferiores.
- Insuficiência hipofisária
- Hipoacusia (surdez) - é decorrente de defeito neurosensorial ou de infecções.
- Hipoplasia do malar - osso zigomático achatado, esta alteração pode causar sinusite
- Face triangular
- Fendas palpebrais antimongolóides
- Pálpebras caídas
- Estrabismo
- Exoftalmia - olhos saltados
- Daltonismo - é uma característica possível da síndrome, pois apenas as mulheres que possuem o cariótipo de Turner podem apresentar o daltonismo devido a monossomia do X. As mulheres normais não podem ser daltônicas, pois o cariótipo XX inviabiliza este problema.
- Pavilhão das orelhas dismórficas e com o eixo longitudinal muito inclinado
- Orelhas proeminentes e com baixa implantação
- Cabelos com implantação baixa na parte da nuca
- Cabeça grande
- Crânio assimétrico
- Nariz em forma de sela
- Tórax em escudo (largo)
- Linfedema no dorso das mãos e pés; existe quando a paciente nasce, mas depois desaparece (com mais ou menos 2 anos de idade)
- Unhas estreitas, deformadas, curtas, encravadas, hiperconvexas (70%)
- Membrana natatória entre os dedos das mãos e dos pés (pé de pato - sindactílias parciais)
- Contratura das pernas

- Pé plano (chato)
- Escoliose
- Defeitos musculares

Características Bucais

- Comissuras labial inclinada para baixo
- Má-oclusão dentária (problemas ortodônticos) – Dentes tortos, apinhamento
- Palato estreito e alto
- Retrognatismo da Mandíbula – mandíbula retraída
- Erupção dentária tardia
- Taurodontia – dente e raiz grande, com o tamanho da polpa desproporcional
- ATM instável (40 a 50% deles) devido a vários fatores, como a má-oclusão, por exemplo
- Hipertrofia Gengival – é o aumento do tamanho das células da gengiva.
- Maxilar estreito
- Hipoplasia maxilar e/ou mandibular – mandíbula pequena
- “Boca de Tubarão” –tem forma de boca de peixe
- Micrognatia
- Mordida aberta e cruzada
- Esmalte irregular
- Falta de germes dentários
- Microdontia
- Magroglossia
- Curva de Spee assimétrica
- Hipodontia
- Gengivite – são inflamações na gengiva causada pela respiração bucal, pois seca a saliva reduzindo a proteção contra as bactérias
- Periodontite – são inflamações no periodonto causada pela respiração bucal

Características Psicológicas

São pouco diferenciados, pois na maioria das vezes são normais, mas podem apresentar um Q.I. com aproximadamente dez pontos abaixo da média normal, devido a um déficit específico de percepção de forma e espaço e um déficit visual e motor; podendo também estar relacionado com a inteligência dos pais. Alguns podem sofrer um comprometimento intelectual grave, mas ambas as deficiências são muito raras e seu índice de ocorrência chega quase a igualar-se ao de pessoas completamente normais.

São carentes de iniciativa e psiquicamente infantis, tendem a ser afetuosos, brincam bem com amigos e irmãos e, em geral, são bem ajustados.

Diagnóstico

Para um diagnóstico preciso é essencial a análise cromossômica feita por exames de cromatina sexual e cariótipo a partir de um esfregaço bucal ou qualquer outra célula somática.

No nascimento ou no início da infância, a principal característica física para um diagnóstico são os linfedemas existentes no dorso da mão ou dor pés.

Em adultos, as principais características observadas são: a baixa

estatura (no máximo 1,50m), amenorréia primária com infantilismo sexual e outras.

Existe também um diagnóstico diferencial que pode ser obtido pelos exames. A síndrome de Noonan possui os mesmos fenótipos da síndrome de Turner, porém com cariótipo normal e podendo também existir em indivíduos do sexo masculino.

Tratamento

Deve ser feito por um endocrinologista infantil competente. Primeiro é preciso medidas precoces para estimular o crescimento, como a combinação do hormônio de crescimento HGH com a oxandrolona. Depois, o mesmo profissional, deverá decidir a época mais oportuna para promover o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e do primeiro sangramento vaginal.

As cirurgias cardíacas, renais ou plásticas deverão ser feitas se caso houver necessidade e conforme indicação.

A administração de anabolizantes, produz um crescimento estatural imediato, quando as cartilagens ainda estão abertas, junto a um avanço da idade óssea. A estatura definitiva porém, não se beneficia com o tratamento a longo prazo.

Apesar do indivíduo com síndrome de Turner não apresentar grandes problemas de adaptação social, o reconhecimento de suas diferenças psicológicas pode sugerir meios melhores de aprendizagem e ajuste à sociedade pautados em suas possibilidade e limitações individuais.

Tratamento com estrógeno em Turner:

As pacientes com a Síndrome de Turner têm somente as supra-renais como fonte de estrógeno, tornando-se necessário que elas recebam tratamento estrogênico para que desenvolvam os caracteres sexuais secundários femininos e também comece a induzir o fenômeno da menstruação. O tratamento estrogênico evitará, também quer a pele dessas pacientes adquira precocemente um aspecto senil, por falta de adiposidade subcutânea. Há algumas discussões sobre a época ideal em que deve começar o tratamento estrogênico das pacientes com a Síndrome de Turner; parece bom aceitar a atitude mais conservadora de protelar seu início para a idade igual ou superior a 16 anos, a fim de propiciar o máximo crescimento a elas, já que com a ministração de estrógenos ela cessa (o crescimento em altura). De acordo com Federman (1967), o tratamento estrogênico durante 6 a 8 meses deve ser seguido de um programa cíclico de estrógeno e progestina sintéticos.

A obesidade e a hipertensão, quando presentes, aumentam às vezes, em razão do tratamento pelos estrógenos.

A falta de estrógeno (hormônio sexual feminino) causa o infantilismo sexual (não desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários), o aspecto senil pela falta de adiposidade subcutânea, além de causar o subdesenvolvimento das gônadas (gônadas em fita).

Em pacientes com síndrome de Turner não é tão comum quanto seria de esperar a ocorrência de osteoporose, mesmo quando elas não são tratadas. De fato, considerando que entre as mulheres normais em menopausa é

comum a osteoporose por deficiência de estrógeno, dever-se-ia esperar a totalidade das pacientes com síndrome de Turner não tratadas, manifestarem essa alteração óssea, o que está longe de acontecer.

SÍNDROME DE CONELIA DE LANGE

(Síndrome de De Lange; Síndrome de Brachmann-de Lange)

- RDNPM;
- Sinófrises;
- Lábio superior fino e de extremidades voltadas para baixo;
- Micromelia;
- Hipossomia
- Hipertricose;
- Braquicefalia e microcefalia;
- Comprometimento intelectual;
- Hipoplasia escrotal.

(ver Capítulos 02 - Entendendo a Prevenção das Dismorfologias e 03 - Anamnese Exame Clínico Dirigido e Parâmetros Antropométricos dos Desvios Fenotípicos)



A Síndrome Cornélia de Lange é uma condição de causa desconhecida e considerada multissistêmica podendo ser autossômica dominante ou recessiva, sem deixar de lado a heterogeneidade. Ela envolve malformação congênita, atraso no crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor, braquiocefalia, hirsutismo, sinófilis, micromelia e comissura labial em forma de boca de carpa podendo surgir novas características a cada caso. Há freqüentemente uma ausência de fala e um choro de fraco timbre e ruscante.

Os pacientes podem atingir a idade adulta, sendo que os que possuem comprometimento intelectual severo têm elevada mortalidade (vivem cerca de 1 ano) e os menos comprometidos levam uma vida quase normal podendo até gerar filhos. Os fatores letais mais freqüentes são defeitos cardíacos congênitos, de aspiração e infecções.

De acordo com o grau de expressividade a síndrome foi classificado por Van Allen e seus colaboradores em:

- Tipo I ou Clássica: apresenta anomalias faciais e esqueléticas típicas, deficiência no crescimento pré natal, retardo neuropsicomotor moderado/severo e malformações importantes que resultam em sérios prejuízos e morte precoce.
- Tipo II ou Leve: é caracterizada por alterações similares a do tipo I com alterações esqueléticas mais discretas, retardo neuropsicomotor leve, atraso no crescimento pré e pós natal menos severo e malformações, se presentes, menos graves.
- Tipo III ou fenocópia: inclui pacientes com alterações fenotípicas da Síndrome de Cornélia de Lange relacionadas com alterações cromossômicas ou agentes teratogênicos.

Nota: Esta classificação não é encontrada em todas as literaturas, não sendo, assim, muito utilizada.

Histórico:

Em 1916 o médico W. Brachmann descreveu em uma autópsia características semelhantes às que Cornélia de Lange decreveria em 1933, o que justifica o nome Brachmann-de Lange. Cornélia de Lange considerou dois casos de malformação como um tipo novo de degeneração (Typus Amstelodamensis) sendo estes esporádicos e sem nenhuma desordem familiar. Alguns médicos também encontraram características diferentes das já descritas.

Etiologia:

Até hoje foram descritos muitos casos mais nenhum confirma a verdadeira etiologia desta síndrome tão variável. Tudo o que existe são hipóteses e estas podem ser genéticas, teratogênicas ou de causa ainda desconhecida pois a cada caso novas possibilidades aparecem.

Aspectos Genéticos:

Há referências de casos em uma mesma família levando-nos a crer que a herança é autossômica dominante e há casos esporádicos que são considerados herança autossômica recessiva. Podem ainda ocorrer alterações cromossômicas ou aberrações estruturais sugerindo que o cromossomo responsável pela síndrome é o de número 3, na qual ocorre deleção ou duplicação do braço q25-q29. Foi sugerida também a deleção de cromossomos acrocêntricos do grupo G que se translocam para o cromossomo 16.

Nesta síndrome o cariótipo não muda, permanecendo 46, XX ou 46, XY.

Diagnóstico e Características:

A síndrome se caracteriza por retardo de crescimento pré e pós natal, comprometimento intelectual, microcefalia, anomalias viscerais, deformações dos membros, hirsutismo, sinófilis e uma face característica.

O acompanhamento pré natal pode facilitar o diagnóstico pois através da ultrasonografia é possível se constatar uma ou mais anomalias da síndrome, como deformações dos membros e o pequeno crescimento e desenvolvimento fetal.

Em alguns casos foram feitas análises do soro materno e do tecido da placenta e constatou-se uma baixa taxa de certa glicoproteína plasmática, o que pode ajudar na determinação do diagnóstico.

As anomalias viscerais, endócrinas, hematológicas e imunológicas do paciente podem ser detectadas em período pós natal através de exames específicos.

O retardo do crescimento e do desenvolvimento pode ser analisado por exames radiológicos, porém as características físicas são mais significativas para se obter o diagnóstico por serem mais visíveis.

Características Gerais:

- Microbraquicefalia
- Comprometimento intelectual de grau variável
- Atraso do desenvolvimento neuro-psico-motor
- Atividade física preguiçosa

Face:

- Sinófilis
- Ptose palpebral dos olhos
- Sobrancelha hirsuta
- Cílios longos e curvos com foliculites
- Nariz pequeno
- Narinas ânterovertidas
- Filtro proeminente - longo
(aumento da distância naso-labial)
- Arco zigomático subdesenvolvido
- Ponte nasal deprimida
- Estrabismo
- Miopia
- Microcórnea
- Catarata bilateral
- Exoftalmia
- Atresia das coanas

Orelhas:

- Implantação baixa
- Estenose do conduto auditivo externo, por isso a perda parcial ou total da audição

Pele:

- Hirsutismo
- Hipertricose
- Cutis marmórea

Membros Superiores:

- Focomelia
- Oligodactilia
- Clinodactilia do 5º dedo
- Braquidactilia
- Pregas simiescas
- Micromelia
- Mãos pequenas
- Dedos curtos
- Prega palmar transversa
- Contratura da flexão dos cotovelos

Membros inferiores:

- Micromelia
- Sindactilia do 2º e 3º artelho
- Limitações articulares
- Pés curtos

Órgãos genitais:

- Hipoplásicos
- Criptorquidia (o testículo não se encontra no escroto, e sim na cavidade abdominal)
- Hérnias inguinais
- Hipoplasia escrotal
- Mamilos e umbigo hipoplásicos
- Retardo do desenvolvimento dos órgãos genitais externos
- Hipoplasia dos grandes lábios da vagina
- Geralmente os órgãos genitais internos femininos não apresentam anormalidades

Rim:

- Restos celulares de néfrons levando a cistos
- Cistos no glomérulo de Malphigi
- Cistos nos túbulos proximais
- Cistos nas corticais

Vísceras:

- Malformação gastrointestinal
- Estenose esofageana, levando à refluxo gastro-esofágico (vômito), esofagite, pneumonia e dificuldades de alimentação.
- Cistos pilóricos no estômago
- Obstrução do duodeno

Pulmão:

- Estenose pulmonar
- Infecção respiratória periódica (pneumonia) devido a dificuldade de sucção e deglutição o paciente engasga, podendo ocorrer a entrada de alimentos e líquidos no pulmão, causando infecções pulmonares.

Crescimento:

- Baixa estatura e peso desde a vida intrauterina
- Atraso da maturação óssea

Cabelo:

- Grosso e seco
- Implantação baixa, na frente e nuca

Outros:

- Cardiopatia congênita
- Autismo
- Hipertonia do tônus muscular
- Hérnia Diafragmática
- Choro fraco, rosnante e de tonalidade grave

Características Orais:

- Micrognatia
- Palato em ogiva
- Esporas no ângulo anterior da mandíbula
- Proeminência da sínfese mandibular
- Retrognatia
- Comissura labial imitando a boca de carpa
- Fissura palatina
- Úvula bifida
- Atraso na aquisição e desenvolvimento da linguagem
- Dificuldade de alimentação e deglutição
- Lábio superior fino e curvado para baixo
- Erupção tardia
- Diastemas
- Ausência da fala (maioria)
- Dificuldade de articulação da ATM
- Mandíbula e queixo hipoplásicos
- Microdontia
- Microstomia

Os sintomas são os principais guias de diagnóstico, mas como a expressividade varia de paciente para paciente e a cada caso que se descreve surgem novas características, é preciso que se faça uma análise cromossômica muito detalhada para que se possa diagnosticar a síndrome com maior certeza.

Tratamento:

O tratamento é sintomático, ou seja, os sintomas são a base para se fazer um planejamento adequado.

Nas anomalias viscerais o que se indica é a intervenção cirúrgica. Já nos membros há, além da intervenção cirúrgica, um tratamento fisioterapêutico afim de ajudar o desenvolvimento da coordenação motora e melhorar as articulações.

Os indivíduos portadores desta síndrome tem ainda um comprometimento da linguagem e do aprendizado devido a fatores como retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, baixo peso neonatal, deficiência auditiva, malformações de membros superiores, entre outros. Esse comprometimento depende do grau de incidência destes fatores no indivíduo, sendo que um tratamento fonoaudiológico pode contribuir não só com a linguagem e aprendizado como também com a deglutição, sucção e mastigação.

SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

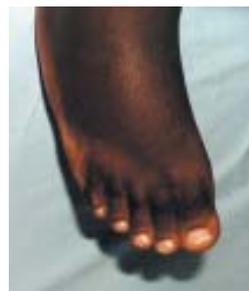
- RDNPM;
- Polegares e artelhos grossos;
- Fendas palpebrais oblíquas;
- Hipoplasia do maxilar superior;
- Nariz proeminente e desviado.

O seu modelo de herança ainda não está bem determinado, existindo múltiplos casos esporádicos e questionável herança recessiva, seu locus gênico está no braço curto do cromossomo 16, **16p.13.3**, próximo do gene regulador do ANP cíclico. Clinicamente o que mais chama a atenção são: o fenótipo facial, o desvio radial e o alargamento da falange distal do dedo das mãos e do hálux.

A face apresenta evidente hipoplasia maxilar, o que gera disfunções da ventilação do seio maxilar e conseqüente sinusopatias recorrentes. O nariz é pequeno e mais protuso, lembrando um pouco o bico das aves de rapina. Alguns casos apresentam uma hipoplasia das alas das narinas e corrúmela bifida; a fissura palpebral tem inclinação para baixo, portanto, denominada como antimongolóide; o lábio inferior pode ser protuberante e as comissuras labiais também apresentam uma inclinação para baixo; a retrognatia faz parte do componente de hipoplasia mandibular.

A microcefalia sempre está presente com o fechamento tardio da fontanela bregmática. O tórax apresenta uma depressão infundiboliforme ou abaulamento externo, a cicatriz umbilical é pequena, podem apresentar cardiopatia e um hipogonadismo com hipogenitalismo. Os pés, além de apresentarem um achatamento e alargamento do hálux; evidenciam clinodactilia e desabamento caracterizado por pés planos, podendo ocorrer pé torto congênito.

O atraso do desenvolvimento neuropsicomotor é clássico desta patologia e os pacientes andam e aprendem a ter uma relativa comunicação através da linguagem.



**Expressões
Clínicas de
Rubinstein-
Taybi**



SÍNDROME DE RUSSELL-SILVER (Síndrome de Silver)

- Baixa estatura de origem pré-natal;
- Assimetrias ósseas;
- Quinto dedo pequeno e recurvado para dentro;
- Macrocefalia;
- Hemihipertrofia;
- Face triangular;
- Distúrbios do metabolismo dos glicídios.



SÍNDROME DE SECKEL

- RDNPM;
- Baixa estatura;
- Microcefalia;
- Nariz fino e protuso;
- Face de pássaro;
- Hipossomia;
- Retrognatia;
- Autossômica Recessiva.



Descrita com precisão por Seckel em 1960, pode ser diagnosticada ao nascer pela sua conformação facial em “cabeça de pássaro”.

Apresenta: Microcefalia, micrognatia, déficit intelectual, baixa estatura, nariz em bico, retrognatia, olhos salientes e cardiopatias.

Aspectos Genéticos:

Autossômica recessiva, devendo-se detectar uma possível consanguinidade dos pais.

SÍNDROME DO NANISMO DE MULIBREY (Síndrome de Perheentupa)

- Baixa estatura;
- Pericardite constrictiva;
- Manchas amarelas no fundo dos olhos.

SÍNDROME DE BLOOM

- Baixa estatura;
- Hipoplasia dos ossos malares;
- Eritema teleangiectásico da face;
- Dolicocefalia;
- Alterações de pigmentação cutânea;
- Sindactilia, braquidactilia e clinodactilia;
- AR;
- Localização **15q26.1**;
- Microfraturas cromossômicas.

SÍNDROME DE DE SANCTIS-CACCHIONE

(Síndrome de Xerodermia com “Comprometimento Intelectual)

- Xeroderma pigmentoso;
- Microcefalia;
- Hipogonadismo.

SÍNDROME DE OPTIZ (Síndrome de Hipertelorismo com Hipospadia)

- Hipertelorismo;
- Hipospadia;
- Telecanto;
- Criptorquidia;
- Ponte nasal grande e larga;
- Micrognatia;
- Freio lingual curto;
- Alteração palatina;
- Anomalia do SNC, cardíaco;
- Fistula traqueo-esofágica;
- Ligada ao X, locus **Xp22**;
- Autossômica Dominante, locus **22q.11.2**.

INTERSEXO – HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA RENAIIS
(Deficiência da 21-hidroxilase com locus gênico no
braço curto do cromossomo 6p213)

De etiologia autossômica recessiva, a hiperplasia congênita das supra renais é uma das únicas emergências neonatais de envolvimento genético e que, portanto, deve ser muito bem reconhecida pelos neonatologistas.

O bloqueio enzimático, gerado pelo erro metabólico caracterizado pela ausência da enzima 21-hidroxilase, gera desarranjos metabólicos de grave repercussão sistêmica. A primeira é a queda do cortisol plasmático (hormônio responsável por equilíbrio, principalmente do metabolismo de glicídeo e das situações de estresse da resposta corticoadrenal) e a segunda é representada pela falta de produção de aldosterona (mineralocorticoide, principal retentor de sódio), enquanto que a terceira via metabólica é representada por um desvio hormonal que gera um aumento dos andrógenos, representados pela testosterona. Conclui-se então, que o erro inato do metabolismo da 21-hidroxilase tem suas consequências representadas pela alteração do produto final dessas vias metabólicas (ver capítulo “Genética Bioquímica”).

Quando o feto, que apresenta deficiência da 21-hidroxilase, for do sexo masculino, isto é, cromossomicamente 46XY, a expressão clínica deste erro metabólico ao nascimento será de difícil avaliação, pois o desvio hormonal que ocorreu na vida embriológica tem sua repercussão inicial expressa somente por uma macrogenitossomia, que é de difícil percepção principalmente quando o recém-nascido for longelíneo. Por outro lado, quando comprometer um feto feminino, 46 XX, a expressão clínica é uma das mais comprometedoras manifestações da indiferenciação sexual, podendo variar desde uma genitália tipicamente masculina com criptorquidia, até uma situação de hipertrofia clitoriana importantíssima, simulando um “falus” (pênis) com hipospádia perineal sem gônadas palpáveis na bolsa escrotal, que na realidade é expressa por uma fusão lábio-escrotal anoperineal simulando uma bolsa escrotal não fundida completamente, quadro esse que é caracterizado pelo termo “intersexo” ou “genitália ambígua”, ou ainda como “indiferenciação da genitália externa”. Tal processo de indiferenciação ocorre pelo aumento dos andrógenos na vida embriológica (ver capítulo “Diferenciação Sexual Anormal - Estados Intersexuais”). O principal parâmetro clínico para o diagnóstico de uma hiperplasia adrenal congênita por ausência, ou severa deficiência, da 21-hidroxilase em recém-nato do sexo feminino, são a Genitália Ambígua, com evidentes sinais de fusão parcial ou completa, lábio-escrotal, gônadas não palpáveis, clitoromegalia e aumento da pigmentação malanocitária, tanto na genitália quanto nas auréolas.

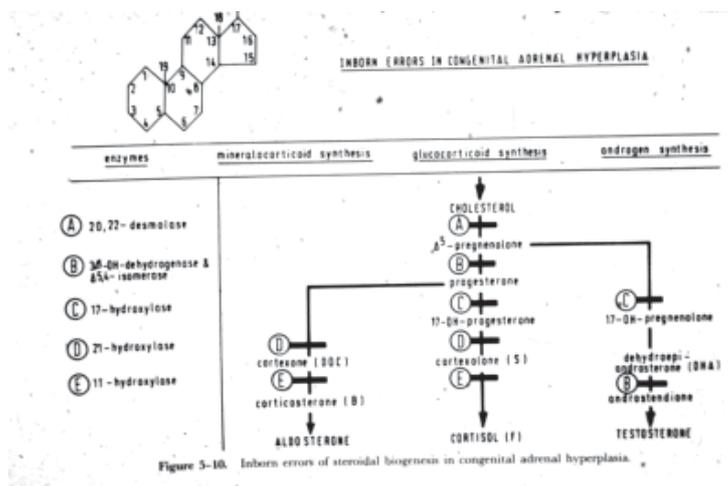
É importante salientar que o diagnóstico diferencial entre uma hiperplasia congênita da supra renal e tumor virilizante da cortical da supra renal, que tem expressado-se na vida embriológica é evidentemente vinculado com a detecção deste tumor pela apalpação, inspeção ou ultrassonografia, mas que na impossibilidade imediata dessas condições de diagnóstico o melhor sinal é a ausência da fusão lábio escrotal com hipertrofia clitoriana.

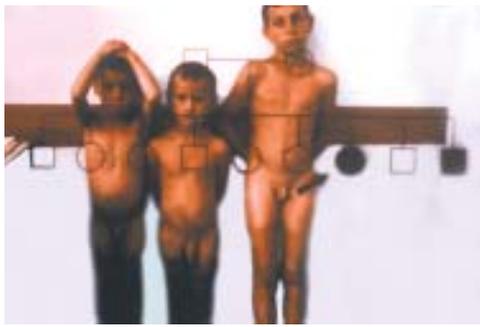
Para que não tenhamos dúvidas e possamos caracterizar essa situação de HCA é imprescindível o toque retal em todo recém nato com genitália

ambígua, pois nos indivíduos do sexo feminino com este comprometimento, há evidentes sinais de hiperestrogenismo materno fetal que expressam-se por além do engurgitamento mamário, uma importante e abundante secreção de muco cervical faz parte do segmento dos derivados müllerianos, que também são palpáveis. Na idade pós puberal as mulheres apresentam uma relação cervico uterina da proporção 1/3 e a recém nata (portanto do sexo feminino) apresenta esta relação de 3:1, isto é o colo uterino é 3 vezes maior do que o útero devido exclusivamente a zona receptora de estrógeno presente no cervix (colo uterino). O toque retal permite, portanto, a drenagem e a visualização do muco cervical extravasado pelo seio urogenital. Não obstante, tanto em indivíduos do sexo masculino quanto do sexo do sexo feminino, a ausência da aldosterona expressa-se prematuramente pela não recuperação do peso do recém nato no 10º dia e a partir daí é caracterizado inicialmente pelo não ganho de peso e com uma perda de peso progressivo devido a uma poliúria gerando uma desidratação definida com diabetes sódico que quando não for imediatamente interferida por terapêutica agressiva, o óbito hipovolemico passa ser emitente com desidratação severa.

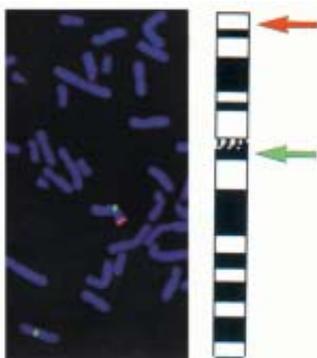
Acompanha esse quadro uma hipopotassimía que extrapola os valores de 7mEq e não esboça nenhuma alteração eletrocardiográfica. Há uma hiponatremia, uma hipernatriúria e uma acidose metabólica. Atualmente, o diagnóstico pode ser feito na vida intra-uterina e a gestante, no caso de fetos femininos, deverá ser medicada com terapia complementar de glicocorticóides quando o feto for feminino, situação essa que somente evitará a questão da genitália ambígua.

Em alguns lugares é proposto o “teste do pezinho” amplificado e neste está incluindo a determinação da deficiência da 21-hidroxilase. O tratamento inclui correção da natremia, do distúrbio ácido básico, da complementação hormonal com mineralocorticóide, DOCA e com glicocorticóide, além da hidratação pertinente e imediata, a manutenção deve ser feita com glicocorticóide e mineralocorticóide, representado no comércio pelo 9 α -fluor-hidrocortisona. Há recorrência de infecções urinárias em 50% dos casos. O diagnóstico é feito pela clínica e laboratorialmente evidencia-se uma elevação importante do precursor imediato a 17 α -hidroxilase, além da queda do cortisol e do sódio plasmático e aumento do potássio da testosterona sérica.





Peça anatómica caracterizada pelo aumento exuberante de ambas as supra-renais de criança falecida por diabetes sódico devido a hiperplasia congênita das adrenais (deficiência 21 OH)



Reação de FISH - hibridização.
Verde: Xp11
Laranja: Xp22



Criança portadora de estado intersexual por hiperplasia congênita da supra renal, com síndrome gênica caracterizada por mancha branca no cabelo, hipoacusia e heterocromia de íris, além de síndrome de Down.

SÍNDROME DE HALLERMANN-STREIFF
(Síndrome Óculo-Mandíbulo-Discefálica com Hipotricose)

- RDNPM;
- Microftalmia;
- Nariz pequeno e fino;
- Hipotricose de sobrancelhas;
- Pele delgada;
- Dentição neonatal;
- Hipoplasia e anadontia parcial;
- Enoftalmia, catarata, glaucoma.



A síndrome de Hallermann-Streiff ainda não está bem determinada quanto a localização do gene e modelo de herança, havendo casos na literatura em que sugere-se a etiologia recessiva, bem como a etiologia autossômica dominante. O heredograma dos novos pacientes, também não permitem uma definição, no entanto, uma das famílias apresenta uma evidente expressão clínica variável, entre o pai e dois irmãos gêmeos. Estas situações condicionam ao argumento primário que pode definir a síndrome como de caráter esporádico, mas não exclui a possibilidade de um gene autossômico dominante de baixa penetrância e ampla expressividade clínica, como também pode sugerir uma condição de heterogeneidade gênica.

Os afetados por esta síndrome apresentam: Baixa estatura, com hipotricose; Anomalias oculares e hipoplasia maxilo-mandibular; o que lhes gera a denominação do comprometimento óculo-mandíbulo-cranial com hipotricose. O crânio pode ser braquicéfalo, com uma frente proeminente, o nariz é pequeno, com narinas antevertidas e desvio de septo. Há uma hipoplasia zigomática e malar, podendo ocorrer prognatismo ou retrognatismo, o palato costuma ser alto e os dentes, habitualmente, são conóides, apresentam com frequência instabilidade da ATM; podendo ocorrer microftalmia, enoftalmia, cataratas, estrabismo, nistagmo e camptodactilia.

O comprometimento intelectual está presente, mas com ampla expressividade, havendo, inclusive, pacientes com intelecto normal. Frequentemente apresentam pele fina e seca, além de infecções respiratórias recorrentes.

SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMSON (Síndrome de Poiquilodermia Congênita)

- Instalação de poiquilodermia e catarata, com ou sem outras displasias ectodérmicas;
- Anidrose;
- Telangiectasia;
- Alopecia;
- Hipogonadismo.

SÍNDROME FLOATING-HARBOR

- Diagnóstico diferencial de Cockayne;
- Hipossomia;
- Olhos encovados e grandes;
- Nariz bulboso;
- Dificuldade de linguagem;
- Filtrum curto;
- Anomalias epifisária;
- Cílios longos;
- Distúrbios gastrointestinais ou com constipação.

SÍNDROME DE DUBOWITZ

- Face típica;
- Eczema infantil;
- Hipossomia;
- Microcefalia discreta;
- Hipotricose;
- Micrognatia;
- Erupção dentária tardia;
- Criptorquidia.

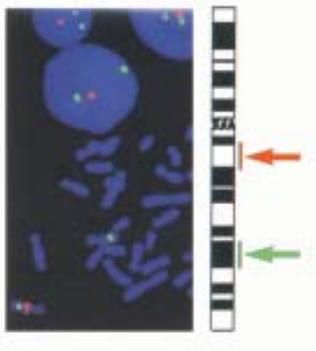
**SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ**

- RDNPM;
- Narinas antevertidas;
- Ptose palpebral;
- Sindactilia do segundo e terceiro artelhos;
- Hipospadia;
- Micropênis;
- Criptorquidia;
- Hipossomia;
- Microcefalia;
- Autossômica Recessiva;
- Distúrbios comportamentais.

**SÍNDROME DE WILLIAMS**

- Lábio inferior grosso e protuso;
- Voz rouca;
- Malformações cardiovasculares (estenose aórtica supralvalvar);
- Hipercalcemia;
- Anadontia, anomalia de esmalte;
- CIA, CIV, EP;
- Microdeleção.

(ver Capítulo 15 - A Genética das Cardiopatias Congênitas)



Reação de FISH - hibridização.
Verde: 7q31
Laranja: 7q11



SÍNDROME DE AARSKOG

- Telecanto;
- Braquidactilia;
- Escroto “em cachecol” “chale escrotal”;
- Baixa estatura;
- Comprometimento intelectual;
- Tórax amplo;
- Hipertelorismo mamilar
- Taurodontia;
- Sindactilia curta (membrana interdigital);
- Localização gênica **Xp11.21**.



SÍNDROME DE NOONAN (Síndrome semelhante à Síndrome de Turner)

- Afeta ambos os sexos;
- Linfedema de membros no neonato;
- Pterígio do pescoço: tórax infundibuliforme;
- Criptorquidia;
- Estenose da artéria pulmonar;
- Cúbito valgo;
- Defeitos de coagulação;
- Hipogonadismo;
- Cariótipo normal.



SÍNDROME DE ROBINOW (Síndrome de Fisionomia Fetal)

- Face de perfil achatado;
- Antebraços curtos;
- Hipoplasia dos órgãos genitais;
- Ponte nasal curta;
- Telecanto;
- Hipertelorismo;
- Queixo quadrado com alterações odontológicas múltiplas;
- Palato alto ou fendido;
- Olhos proeminentes.



SÍNDROME CARDIO-FACIO-CUTÂNEO

- Diagnóstico diferencial da síndrome de Dubowits;
- RDNPM;
- Com hipotricose;
- Cardiopatia (CIA+EP);
- Fronte proeminente;
- *Filtrum* proeminente;
- Anomalia do Sistema Nervoso Central.

SÍNDROME DE WERNER

- Hiperqueratose;
- Adultos jovens com catarata;
- Pele fina;
- Espessamento do tecido subcutâneo;
- Cabelos ralos e grisalhos precocemente;
- Osteoporose;
- Aterosclerose;
- Atrofia hepática;
- Excreção urinária de ácido hialurônico;
- Autossômica Recessiva;
- Localização: **8p12**.

SÍNDROME DE MARSHALL-SMITH

- RDNPM;
- Crescimento e maturação acelerados;
- Órbitas rasas;
- Segundas falanges grossas (alargadas);
- Dolicocefalia;
- Retromicrognatia;
- Hipoacusia;
- Hérnia umbilical ou onfalocele.

SEQUÊNCIA DISRUPTIVA DA AMIOPLASIA CONGÊNITA

(“Artrogripose Clássica”; Artrogripose Múltipla Congênita;
Miodistrofia Deformante Fetal; Rigidez Articular Congênita Múltipla;
Artromiodisplasia Congênita; Miofagia Congênita)

- Braços em extensão, com flexão de mãos e punhos;
- Rotação interna dos braços com diminuição da massa muscular;
- Pé equino-varo bilateral;
- Diversas contraturas de outras grandes articulações.

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN
(Síndrome de Exonfalia com Macroglossia e Gigantismo)

- Macroglossia;
- Onfalocele ou hérnia umbilical;
- Macrossomia;
- Macrostomia;
- Sulcos anormais nas orelhas;
- Distúrbio do metabolismo dos glicídios;
- Polifagia;
- Hemihipertrofia;
- Localização gênica **11p15.5**;
- Tumor de Wilms;
- Cardiomiopatia.

Geneticamente, o modelo de herança desta síndrome tem uma particularidade singular como modelo de dissomia paternal, além disso há evidentes descrições de herança classicamente dominante, assim como situações esporádicas. O locus gênico duplicado pela dissomia paternal tem sua localização no braço curto do cromossomo 11 com o locus gênico 11p.15.5, podendo ser evidenciado através da hibridização pelo método de FISH.

Clinicamente exhibe um quadro de diagnóstico pertinente ao neonatólogo, cuja expressão é caracterizada pelo recém-nato macrossômico com ou sem hemi-hipertrofia, macroglossia e expressão clínica variada do complexo fisiopatológico da hérnia umbilical, portanto, podendo expressar o espectro de uma pequena hérnia até uma gigantesca onfalocele. Este quadro fenotípico habitualmente associa-se a uma manifestação hipoglicêmica, que pode gerar sofrimento neurológico e convulsões neonatais caso não seja oportunamente tratado e prevenido.

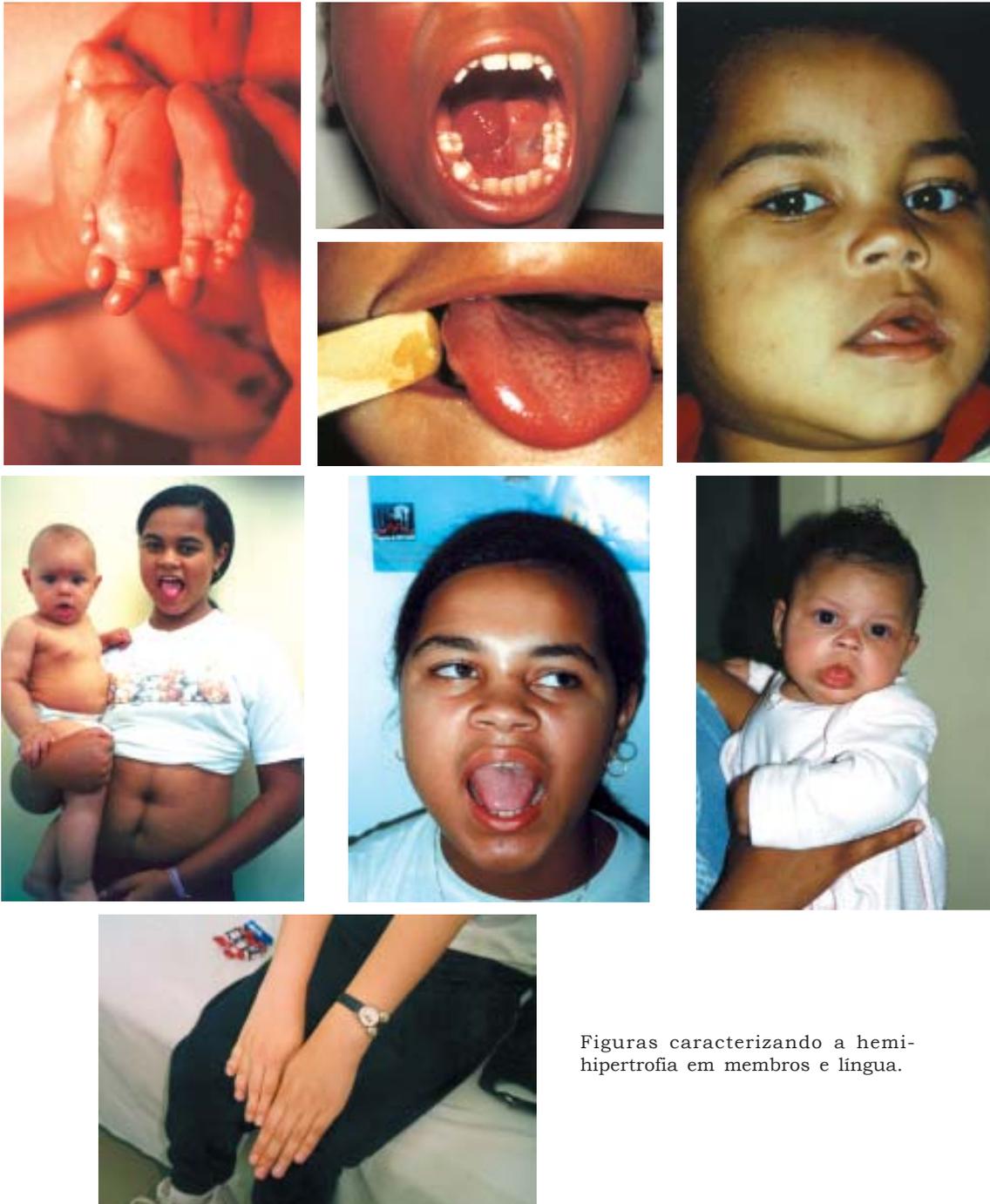
Existe uma hiperplasia das vísceras e pequena hipertrofia das mesmas, gerando suas conseqüentes repercussões metabólicas e, quando consideramos a função pancreática em particular, entendemos um hiperinsulinismo, que acarreta a fisiopatologia do feto macrossômico e da hipoglicemia pós-natal, que inclusive gera risco de vida.

Outro sinal de valia clínica, mas de menor investigação, costuma ser a presença de pequenas e falsas cicatrizes em lobulos auriculares, simulando cicatrizes da colocação de brincos e às vezes pequenas focetas em fundo cego na face posterior da cartilagem da hélix auricular. Os aspectos orais mais frequentes são: macrostomia, prognatismo mandibular, maloclusão e macroglossia.

A presença da macroglossia geralmente assimétrica e muitas vezes representa o único sinal da hemihipertrofia demanda, necessariamente, um tratamento fonoaudiológico imediato. Além de uma investigação periódica de Neoplasias; e nesse caso específico, a neoplasia mais frequente é a definida pelo grande tumor branco chamado de tumor de Wilms, que acontece em cerca de 6% dos casos. O tratamento de suporte é dado pelo controle das intercorrências metabólicas e, fundamentalmente, por um suporte nutricional equilibrado, que permite uma digestão mais longa no período noturno. Em

nossos pacientes temos utilizado uma complementação a 7,5% de creme de leite nas mamadeiras noturnas, o que aparentemente tem permitido um melhor equilíbrio do metabolismo glicídico durante a noite. E durante o dia, preconizamos a redução do volume e aumento da frequência de oferta alimentar.

Lamentavelmente, a literatura estrangeira refere a alta frequência de óbito (por volta de 20%), o que não tem acontecido em nenhum dos casos acompanhados em nosso serviço do Hospital Infantil Darcy Vargas e atribuímos esse sucesso a atenção primária e secundária que lhes é oferecida.



Figuras caracterizando a hemi-hipertrofia em membros e língua.



Onfalocelos: Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. José Osório de Oliveira Lira

SÍNDROME DE OPTIZ-FRIAS (Síndrome G)

- Estridor inspiratório;
- Dificuldades à deglutição;
- Hipospadia;
- Hipertelorismo;
- Cardiopatia.



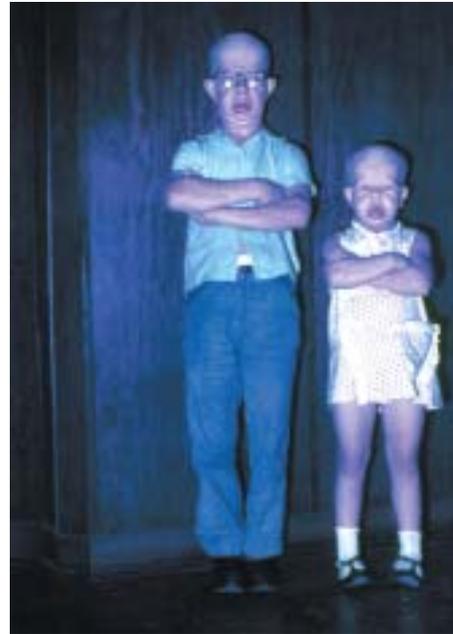
SÍNDROME DE COCKAYNE

- Hipossomias;
- Alterações pseudo-senis, iniciando-se durante a primeira infância;
- Degeneração da retina;
- Diminuição da acuidade auditiva neurosensorial;
- Pele fina e sensível aos raios solares;
- Perda progressiva e prematura da adiposidade subcutânea;
- Limitações articulares;
- Osteoporose
- Baixa estatura;
- Autossômica Recessiva.



SÍNDROME DE PROGERIA (Síndrome de Hutchinson-Gilford)

- Limitações articulares;
- Alopecia;
- Atrofia do panículo adiposo;
- Hipoplasia e displasia óssea;
- Pigmentação cutânea anormal;
- Pele fina e pergaminosa;
- Aterosclerose prematura;
- Osteoporose prematura e coxa vara;
- Cardiomiopatia senil.



SÍNDROME DE SOTOS (Síndrome de Gigantismo Cerebral)

- Estatura elevada;
- Mãos e pés grandes;
- Distúrbios comportamentais;
- Falta de coordenação;
- Hipereflexão articular;
- Dolicocefalia;
- Estrabismo;
- Propensão a neoplasias.



SÍNDROME DE WEAVER

- RDNPM;
- Macrossomia;
- Macrocefalia;
- Filtrum amplo e proeminente;
- Camptodactilia;
- Espasticidade progressiva;
- Deformidades ósseas, principalmente de metafises dos ossos longos.



SÍNDROME DE ARTROGRIPOSE DAS EXTREMIDADES DOS MEMBROS

- Contraturas congênicas das extremidades dos membros;
- Punhos cerrados com superposição dos dedos de dentro para fora, no recém-nascido;
- Intelecto normal;
- Limitações articulares;
- Deformidades dos pés;
- Luxações múltiplas simulando trissomia do 18;
- Autossômica Dominante.



SÍNDROME DE PENA-SHOKEIR I

- Artrogripose neurogênica;
- Hipoplasia pulmonar;
- Hipertelorismo;
- Retrognatia;
- Telecanto;
- Implantação baixa de orelhas;
- Autossômica Recessiva;
- Limitação articular;
- Pés tortos.



SÍNDROME DE ATAXIA COM TELEANGIECTASIA (Síndrome de Louis-Bar)

- Ataxia;
- Telangiectasia, evidenciada na conjuntiva esclerótica temporal;
- Linfopenia;
- Deficiência imunológica, caracterizada por hipoplasia tímica e redução de IgA secretora, IgE;
- Lesões cutâneas hiperpigmentares;
- Propensão a malignidade linforeticular;
- Autossômica Recessiva: gene **11q23**, ou translocação **7q,14p**.



SÍNDROME DE PENNA-SHOKEIR II

(Síndrome Cérebro-Óculo-Facial e Óssea/Esquelética; Síndrome COFS)

- Fissura palpebral oblíqua;
- Artrogripose neurogênica;
- Microcefalia;
- Microftalmia;
- Catarata;
- Cifoscoliose;
- *Filtrum* longo;
- Micrognatia;
- Camptodactilia;
- Autossômica Recessiva;
- Luxação coxo-femural;
- Calcâneo proeminente.

SÍNDROME DE MECKEL-GRUBER (Disencefalia Esplancnócistica)

- Encefalocele occipital com defeitos do SNC;
- Polidactilia;
- Rins policísticos;
- Microftalmia;
- Micrognatia;
- Anomalias auriculares;
- Autossômica Recessiva com locus mapeado em **17q21-q24**.

SÍNDROME DE HIDROCEFALIA LIGADA AO SEXO

- Hidrocefalia;
- Polegares pequenos e fletidos;
- Comprometimento intelectual, com múltiplas anomalias do SNC;
- Localização gênica **Xq28**.

SÍNDROME DE MILLER-DIEKER (Síndrome de Lissencefalia)

- Cérebros de superfície lisa;
- Paquigiria;
- Hipotonia muscular;
- Convulsões EEG com hipsarritimia;
- Microcefalia;
- Fronte alta;
- Sulco vertical no lábio superior;
- Micrognatia;
- Fissura palpebral;
- Retardo do desenvolvimento pondero-estatural;
- Deleção terminal **17p13.3**.

SÍNDROME NEU-LAXOVA

- Face de figura mitológica Inca;
- Microcefalia;
- Hipertelorismo;
- Exoftalmo mixedema;
- Micrognatia;
- Anomalia de membros e anomalia do SNC;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME HIDROCEFALO LETAL

- Polidactilia pós-axial;
- Hidrocefalia;
- Micrognatia;
- Fissura lábio-palatal;
- Microftalmia;
- Defeitos cardio-respiratórios;
- diagnóstico diferencial com síndrome de Robert;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE SJOGREN-LARSSON

- Ictiose;
- Oligofrenia;
- Espasticidade.

SÍNDROME DE MARINESCO-SJOGREN

- Ataxia cerebelar;
- Hipotonia muscular;
- Catarata.

SÍNDROME DE MENKES (Síndrome dos Cabelos Frágeis, segundo Menkes)

- Degeneração cerebral progressiva, acompanhada de convulsões;
- Cabelos encarapinhados hipopigmentados e quebradiços, com presença de ossos woornianos e fraturas frequente de fêmures e costela;
- Divertículos por comprometimento do tecido elástico;
- Ligado ao X: **Xq13**.

SÍNDROME DE FRYNS

- Face grotesca e achatada;
- Malformações diafragmáticas;
- Pescoço curto;
- Comprometimentos digitais, com alterações unguiais e de falanges distais;
- Malformações gênito-urinárias e no SNC;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

- Hipotonia muscular;
- Obesidade;
- Mãos e pés pequenos.

A Síndrome de Prader Willi ocorre em cerca de 1/10.000 nascimentos vivos, o fenótipo clássico da síndrome está intimamente ligado a resultante da polifagia compulsiva que pode ser detectada ou percebida antes mesmo do primeiro ano de vida, hipotonia, baixa estatura, comprometimento intelectual, mãos e pés pequenos, genitália externa pequena e obesidade que se expressa a partir do 2º ano de idade. Entretanto, no lactente o principal sinal clínico é a hipotonia que associa-se a um atraso do desenvolvimento neuro motor devendo ser o pediatra apto a reconhecer prematuramente tal manifestação para tentar preparar o ambiente à educação quanto a polifagia que se expressará praticamente de forma paralela ao atraso do desenvolvimento. A hipotonia é progressivamente percebida associando-se a obesidade secundária. E a partir da primeira infância o comprometimento intelectual passa a ser evidente.

As manifestações do hipogonadismo são observadas desde a idade pré escolar e muitas vezes no lactente.

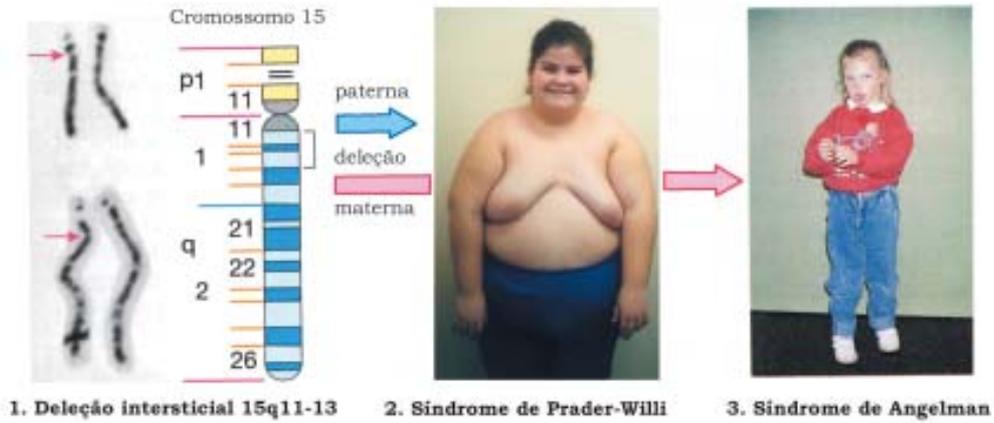
A polifagia é percebida pela genitora que curiosamente começa a preocupar-se pela insaciedade do filho. As “queixas” mais frequentes são: “Ele rouba alimento”, “come tudo”, “assalta a geladeira”.

O atraso de desenvolvimento acompanha uma importante obesidade que muitas vezes limita a movimentação do paciente. O quadro acompanha-se de distúrbios comportamentais com microcefalia, miopia e importante hipogonadismo caracterizado pela hipoplasia falo-escrotal.

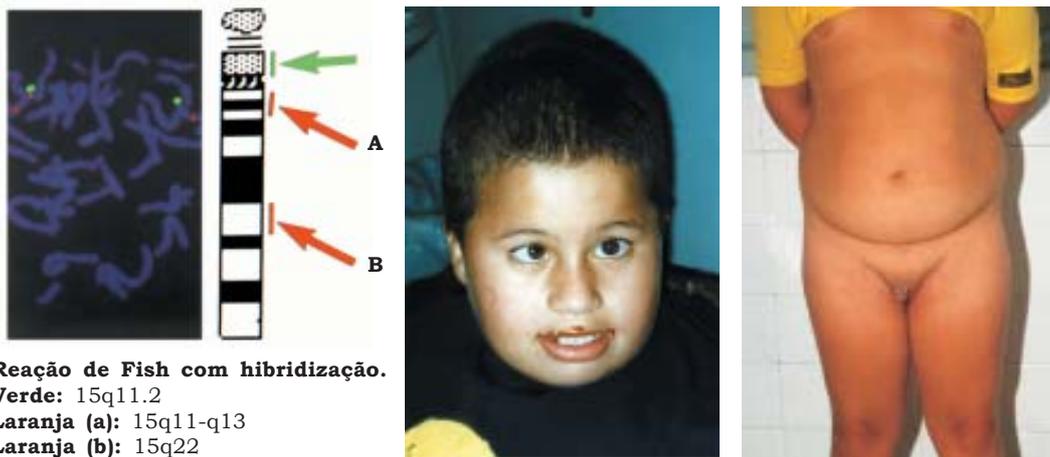
Em análises citogenéticas de prometafases, aproximadamente a metade dos pacientes com Prader Willi apresentam uma microdeleção cromossômica 15q11-q13 e todas as deleções afetam o cromossomo 15 herdado do pai. Atualmente através da metodologia de análise por FISH conseguiu-se determinar que a microdeleção ocorre no cromossomo paterno e que cerca de 25% dos pacientes apresentam duas cópias do cromossomo 15 materno e nenhuma cópia do cromossomo paterno, condição esta definida como dissomia uniparental. Provavelmente o que ocorre é uma não disjunção prézigótica materna que gera no zigoto uma trissomia do 15 pela presença do cromossomo 15 de origem do zigoto paterno e tal situação acarreta um aborto espontâneo ou seria definitivamente letal. Entretanto a perda de um cromossomo 15 no caso da célula trissômica viabiliza o feto. Se o cromossomo paterno for deletado ou perdido a criança nascerá com uma dissomia uniparental materna do cromossomo 15 e apresentará a síndrome de Prader Willi, conseqüentemente apresentará seu par de cromossomos 15, de origem materna não tendo o cromossomo homólogo paterno.

Geneticamente é o modelo clássico de dissomia uniparental de tal forma que há material cromossômico materno entre os homólogos do cromossomo 15 enquanto que quando os homólogos tem uma origem paterna, definido com uma dissomia uniparental o quadro clínico é a Síndrome de

Angelman que caracteriza-se por um face típico de “boneca feliz”, com sorriso constante, convulsões, língua protusa e severo comprometimento, intelectual, cognitivo e comportamental.



Observe que a mesma deleção cromossômica gera as duas diferentes síndromes.





A sequência de fotografias de “A a E” expressa a evolução de uma mesma criança portadora de Síndrome de Prader-Willi cujo cariótipo definiu uma deleção da banda 15q11-q13. O fenótipo com este laudo consegue determinar que ouve uma deleção paterna.

O mesmo quadro poderia ocorrer se tivesse ocorrido uma trissomia do cromossomo 15 de origem materna. Ambas as condições determinam o mesmo fenótipo.

SÍNDROME DE FREEMAN-SHELDON

- Fácies em assobio;
- Hipoplasia das asas do nariz;
- Pé torto equinovaro;
- Contratura perioral e periorbital;
- Membros superiores e inferiores com limitação articular;
- Coloboma das asas nasais;
- Fissura palpebral oblíqua;
- Pescoço curto e morbidade respiratória alta;
- Microstomia e manifestações de rigidez muscular no uso de anestésico HALOTANE;
- Autossômica Dominante-Autossômica Recessiva.



SÍNDROME DE COHEN

- Hipotonia muscular;
- Obesidade;
- Dentes incisivos salientes;
- Comprometimento intelectual;
- Microcefalia;
- *Filtrum* curto;
- Micrognatia;
- Boca entreaberta;
- Palato alto;
- Distrofia coreoretinal;
- AR.

SÍNDROME DE ZELLWEGER (Síndrome Cérebro-Hepato-Renal)

- Hipotonia muscular;
- Fronte alta e perfil achatado;
- Hepatomegalia;
- Telecanto;
- Catarata;
- Convulsões;
- Malformações no SNC;
- Fontanelas amplas;
- CIA, CIV;
- Autossômica Recessiva com 2 locus identificados: **17q11.23** e **1p22-p21**.

SÍNDROME DE SIMPSON-GALBI-BEHMEL

- Macrossomia;
- Macrocefalia;
- Polidactilia;
- Fissura palpebral, com obliquidade para baixo;
- Defeitos vertebrais;
- Macrostomia;
- Macroglossia;
- *Filtrum* amplo;
- Nariz bulboso.

SÍNDROME DE LOWE (Síndrome Óculo-Cérebro-Renal)

- Hipotonia muscular;
- Catarata;
- Disfunção dos túbulos renais.

SEQUÊNCIA DE MOEBIUS

- Paralisia dos pares cranianos sexto e sétimo.

PATOLOGIA

A sequência de Moebius foi descrita pela primeira vez por Von Graefe em 1880 e caracterizada mais tarde, em 1888, pelo professor P.J. Moebius como **Síndrome de Moebius**. Estima-se que no Brasil existam em torno de 100 casos. Tem-se a informação que nos Estados Unidos existem cerca de 1000 crianças portadoras de moebius. Esta patologia é detectada logo ao nascimento e caracteriza-se principalmente pela paralisia dos 6º e 7º pares de nervos cranianos que associados a paralisia de outros pares provoca paralisia facial, anomalia das extremidades, perda bilateral dos músculos abdutores dos olhos, entre outros.

A associação da paralisia desses 2 pares de nervos (6º e 7º) deve-se a sua localização próxima do tronco cerebral, sendo difícil ser somente um deles afetado.

As alterações provocadas por essa síndrome podem integrar um quadro de comprometimento maior como aparecer associado a seqüência de Poland, que nada mais é do que a falta do músculo peitoral maior ou acometimento dos membros podendo ocorrer afundamento do Hemi tórax com hipoplasia da 2º, 3º e 4º costelas e sindactilia.

Primeiramente, os nervos mais afetados nesta patologia são:

VII → par facial, controla a expressão facial

VI → par abducente, controla o movimento lateral dos olhos

Os seguintes afetados são :

IX → glossofaríngeo

X → pneumogástrico

Estes (IX e X) causam problemas de deglutição e fala nasal.

XII → hipoglosso, afeta a mobilidade da língua

III → oculomotor, controla os movimentos médios dos olhos

Os nervos restantes são raramente afetados, como:

IV → nervo patético, encarregado dos movimentos superiores e inferiores do olho

VIII → nervo acústico, afeta o ouvido

V → nervo trigêmeo, afeta a sensibilidade facial e músculos de mastigação

XI → nervo acessório, encarregado de encolher os ombros

I → nervo olfatório, relacionado com o sentido de olfação

II → nervo ótico, não tem sido descrito como afetado nesta síndrome.

Manifestações Bucais

Os **lábios** são pequenos, com queda das comissuras labiais, facilitando o escape contínuo de saliva e também pode se encontrar permanentemente abertos e muitas vezes paralisados ocorrendo uma inabilidade para sorrir, assobiar e elevar o lábio superior.

A **língua** apresenta fasciculações musculares, atrofia ou paralisia, microglossia, presença de sulcos, assimetria e diminuição da mobilidade prejudicando a deglutição devido o envolvimento do núcleo do músculo hipoglosso.

O **palato duro** apresenta-se ogival, podendo ocorrer fissura palatina. O **palato mole** pode ter a mobilidade diminuída, úvula bífida e fissura palatina.

A **maxila** apresenta protusões e a **mandíbula** encontra-se hipoplásica com movimentos limitados, micrognatia tendo como conseqüência a abertura da boca diminuída.

Os decíduos apresentam a coloração do esmalte alterada e caninos muito pontiagudos, podendo haver também hipoplasia dentária e mal-oclusão do tipo classe II.

Devido a paralisia ou atrofia da língua, dos lábios, dos músculos mastigatórios, da face e o envolvimento do núcleo do hipoglosso, o portador dessa síndrome apresenta uma dificuldade para deglutir. Além disso, o alimento tende a se alojar nas bochechas pela falta de movimentação dos músculos bucinadores e da língua e freqüentemente, o paciente tem de retirá-lo do vestibulo com a ajuda dos dedos e devido as possíveis alterações dentárias interferem também na mastigação. Esse acúmulo de alimento nas dobras mucosas, torna difícil a sua remoção, aumentando o índice de cárie e doença periodontal.

Há dificuldade na fala ocorrendo comprometimento da velocidade e precisão dos movimentos articulatório.

A voz como decorrência secundária das alterações encontradas costuma ser pastosa, monótona e abafada.

Manifestações Oculares

Os **olhos** podem apresentar pálpebra baixa, inabilidade em movimentá-los além da linha média, nistagmo (globo ocular em movimento constante), pregas epicânticas, falta dos ductos lacrimais, estrabismo, ausência de reflexo palpebral, e além disso há incapacidade de fechamento palpebral completo, que causa o sinal de Bell, consistindo na utilização de movimentos compensatórios dos olhos (os quais são voltados para cima, deixando a esclerótica visível) para sua lubrificação. A diminuição dos movimentos dos olhos pode causar um lacrimejar excessivo e estes pacientes são mais suscetíveis ao desenvolvimento de queratoconjuntivites.

Manifestações Psicológicas

Devido as deformidades físicas existentes nesses pacientes pode ocorrer um relativo retardo do desenvolvimento psico-motor e também na fala que são muitas vezes confundidos como uma debilidade mental. Alguns pacientes após serem submetidos a avaliação psicológica traziam sérios problemas emocionais porém com inteligência normal já que a síndrome de Moebius não implica no comprometimento intelectual.

Outras Manifestações

Quanto ao **crânio**, apresenta frente achatada e estreita.

A **face** é sem expressão assemelhando-se a uma máscara, motivada

pela ausência da mímica facial que pode ser percebida melhor durante um sorriso ou choro que são somente notados através dos sons pois a face não se modifica.

Geralmente, apresenta-se com alterações variadas no pavilhão auricular e **orelhas**. Quanto aos aspectos otológicos, a audição é normal, mas há ausência de reflexos acústicos (devido à paralisia do nervo facial).

O **nariz** desses pacientes é proeminente, sem pregas nasolabiais e ponte alargada.

Em relação ao **pescoço e tórax** poderá haver também hipoplasia muscular que pode gerar assimetria torácica e problemas cardíacos.

Apresentam ainda, anidrose facial, que é a ausência de transpiração.

Métodos Aconselháveis

- orientar a família, especificamente a mãe para um trabalho de estimulação global
- estimulação de cognição, para um adequado desenvolvimento de linguagem.

A terapia ajuda esclarecer a família sobre a patologia e suas implicações, sendo de uma grande importância para as expectativas dos pais, a aceitação da criança, e como eles lidarem com ela proporcionando um ambiente familiar que propicie um máximo desenvolvimento emocional.

O tratamento fonoaudiológico, visa a estimulação da musculatura facial e dos órgãos fonoarticulatórios e posteriormente no controle e coordenação da movimentação para articulação dos sons. O exercício da sucção realizado adequadamente favorecerá para ganho de tono labial, atuação dos bucinadores, posturamento e crescimento da mandíbula, além da coordenação com as funções de deglutição e respiração.

A alimentação do paciente nos primeiros meses pode apresentar dificuldades, podendo se converter em pesadelo devido aos vômitos, tosses e engasgos que acabam provocando rejeição pela comida para ambos (mãe e filho). Muitas vezes são necessários meses para a criança adquirir confiança para alimentar-se.

O exame de eletromiográfico pode fornecer dados periódicos sobre a evolução do quadro e potenciais musculares, além de fornecer dados sobre como melhorar a movimentação de um determinado músculo a partir de exercícios. Porém, esses exames muitas vezes não se concretizam em trabalhos inseridos em serviços públicos e instituições.

Em caso da falta de expressão facial a cirurgia reconstrutiva pode ser valiosa e temos encontrado em transplante de músculos. A idade apropriada para estes transplante é de 4 ou 5 anos de idade.

Às vezes a cirurgia otorrinolaringológica ajuda no caso da nasalidade. Mas em todos os casos um fonoaudiólogo/pediatra, ajudará muito para tratar esses problemas, seja com terapia ou fazendo recomendações referentes a possíveis operações.

Etiologia

Em relação a etiologia da síndrome de Moebius que é considerada uma patologia rara é de etiologia desconhecida.

Uma teoria mesodérmica diz que sua causa é de origem mio gênica periférica, ou seja, isso implica num comprometimento primário da musculatura provinda dos arcos branquiais que causaria secundariamente alterações em nível de sistema nervoso central.

Outra teoria sugerida por alguns autores leva a acreditar que o que ocorre é um desenvolvimento anormal dos nervos periféricos que conduzem a alterações secundárias dos músculos esqueléticos.

Há também quem discorde das teorias acima citadas dizendo que a patologia dessa síndrome seria a aplasia de núcleos provindos de nervos afetados com raríssima participação dos núcleos periféricos e até mesmo dos músculos.

Porém a teoria mais aceita seria aquela que se baseia na atrofia de um músculo craniano. Isso estaria relacionado a um defeito vascular no desenvolvimento inicial do embrião que acarretaria na interrupção ou alteração no fluxo de sangue aos centros dos nervos craniais, danificando-os em uma extensão variada levando às condições clínicas já vistas.

Há ainda autores que acreditam que o uso de teratogênicos como a talidomida interfere a vida intra-uterina do embrião, causando então a patologia em questão.

Quanto a origem genética da síndrome também existe um confronto de opiniões já que não há nada 100% comprovado em relação a genética do caso.

Alguns autores acreditam num padrão de herança dominante, outros sugeriram um padrão de herança recessiva.

Foram observados também casos de consaguinidade, casos raros de herança autossômica dominante com expressões variáveis, herança autossômica recessiva, pleiotropismo e até mesmo casos ligados ao sexo.

No entanto a etiologia predominante continua sendo desconhecida.

Embora desconhecida a etiologia, diagnósticos diferenciados foram feitos entre as síndromes de Moebius, Acro-oral e anomalia de Poland (já citada). Isso devido as características comuns entre essas síndromes, como falta de membros (pés e mãos) acro-oral e ausência de músculos com achatamento da caixa torácica (Poland).

Segundo a Dra Claudete Gonzalez a causa da síndrome de Moebius é em 90% dos casos, devido a uma etiologia ambiental no útero ou pelo uso de misoprostol (Citotec®). Os outros 10% estariam ligados a problemas genéticos.

Genética da síndrome de Moebius

Segundo pesquisas feitas pelo projeto genoma a síndrome de Moebius foi mapeada e concluiu-se dois mapeamentos diferentes de dois casos.

Um deles, a síndrome de Moebius está num defeito do cromossomo 3q21-q22, sendo que esse é um gene provisório baseado em evidências de um laboratório ou em uma família.

No outro caso, o defeito está no cromossomo 13q12.2-q13, sendo que a evidência não é tão forte quanto na provisória está incluso por tentativas.

Em 1999 o Dr. Ethylin Jabs do Johns Hopkins iniciou um programa de pesquisa e fez o mapeamento de amostras de sangue coletadas em pessoas com Síndrome de Moebius. O que mais chamou atenção nessa pesquisa foi que se teve o conhecimento do defeito em 3 cromossomos diferentes que foram relacionados com a síndrome.

O primeiro caso apresentava defeito no cromossomo 13. Também houve o diagnóstico de outra família holandesa cuja a família apresentava 22 indivíduos afetados com Moebius, esses possuíam problema no cromossomo 3.

Tendo em base os dois relatos acima, concluiu-se que existe um gene no cromossomo 17 (em humanos) que quando não funcionais em ratos, provocam uma alteração do VII nervo craniano que acarreta numa paralisia motora facial e oral.



SÍNDROME DE KABUKI

- Face de máscara simulando paralisia facial, com características progressivas;
- Baixo peso ao nascimento;
- Hipotonia;
- Boca entreaberta;
- Narinas hipoplásicas;
- Orelhas em abano;
- Diagnóstico diferencial de Moebius.



SÍNDROME DE SCHWARTZ

- Miotonia;
- Blefarofimose;
- Miotonia;
- Blefarofimose;
- Limitação da mobilidade das articulações;
- Fácies de choro, com voz característica do tipo senil;
- Cardiomiopatia;
- Desvio ulnar dos dedos;
- Tórax em quilha e escassez de tecido subcutâneo, com rugas circunscritas orbitais.



SÍNDROME DE Distrofia Miotônica de Steinert
(Distrofia Miotônica, Síndrome de Steinert)

- Miotonia acompanhada de atrofia muscular;
- Catarata;
- Escoliose;
- Hipogonadismo;
- Retardo do desenvolvimento neuro-psicomotor;
- Autossômica Dominante;
- Distúrbios de número de trinucleotídeos, substituídos na sequência da região **19q13.3**.

SÍNDROME DE HECHT (Síndrome de Trismo com Pseudo-Camptodactilia)

- Encurtamento dos tendões;
- Contratura das mãos e dos artelhos;
- Pé torto;
- Limitação de habilidade manual;
- Trismo limitando o ângulo da articulação da ATM;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE MARDEN WALKER

- Blefarofimose;
- Contraturas articulares;
- Escassez do tecido adiposo subcutâneo;
- Face de paralisia cerebral, lembrando o personagem “Pinguim antagonista do Batman” sorrindo, com redução da mímica;
- Comprometimento intelectual;
- Estrabismo, hipotonia;
- Microcefalia, aracnodactilia;
- Peito de pombo;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE VAN DER WOUDE

(Síndrome do Lábio Leporino com covinhas nos lábios)

- Fossetas ao nível do lábio inferior, podendo apresentar lábio leporino e ausência dos segundos pré-molares e outras anomalias dentárias;
- Autossômica Dominante: cromossomo **1q32-41**.

SÍNDROME ACROCALOSAL

- RDNPM;
- Malformação do eixo pós-axial dos membros superiores e inferiores, com polidactilia e agenesia ou hipoplasia de corpo caloso;
- Convulsões;
- Anomalias cardíaca;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSE (Síndrome Familiar de Blefarofimose)

- Telecanto;
- Epicanto interno;
- Deslocamento das pregas cutâneas internas dos olhos para fora;
- Ptose palpebral;
- Hipoplasia malar bilateral;
- Autossômica Dominante: locus gênico **3q22.3-23**.



SÍNDROME DE CRIPTOFTALMIA (SÍNDROME DE FRASER)

- Criptoftalmia;
- Malformação de orelhas, com hipoacusia;
- Anomalias dos órgãos genitais, caracterizada por desenvolvimento incompleto da genitália externa e de derivados müllerianos e malformações cardíacas;
- Autossômica Recessiva.



SEQUÊNCIA DE ROBIN (Síndrome de Pierre Robin)

- Micrognatia;
- Glossoptose;
- Fenda do palato mole;
- O defeito primário consiste em hipoplasia da mandíbula, caracterizada pela sequência de insuficiência respiratória;
- Síndromes aspirativos por obstrução do retrofaringe.



SEQUÊNCIA DA DISPLASIA FRONTO-NASAL (Síndrome da Fenda Facial Mediana)

- Alteração do desenvolvimento da porção mediana da face, com redução da migração das órbitas, acarretando: anomalia de implantação de cabelos frontal, hipertelorismo, fissura mediana, nariz bífido e fontanela anterior juntando-se à sutura glabellar.



SÍNDROME DE WAARDENBURG, TIPOS I E II

- Telecanto;
- Surdez;
- Mecha no cabelo;
- Heterocromia da íris;
- Nariz achatado;
- Vitigo;
- Autossômica Dominante: mutação do gene *Pax3*, cromossomo **2q35** no tipo I e no tipo II, com ausência de telecanto, é locado no cromossomo **3p12.3-p14.1**.



SÍNDROME DE SCHINZEL-GIEDION

- RDNPM;
- Convulsões;
- Anomalias do SNC;
- Fontanela ampla;
- Fronte proeminente;
- Órbitas rasas;
- Telecanto;
- Hipospadias e/ou outras anomalias genitais;
- Dilatação pielo-ureteral;
- Múltiplas malformações ósseas, com encurtamento distal dos membros;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE MELNICK-FRASER (Síndrome Oto-Brânquio-Renal)

- Surdez;
- Fossetas pré-auriculares;
- Fissuras ou cistos braquiais;
- Anomalia auricular;
- Estenose e/ou agenesias dos canais lacrimais;
- Displasias renais;
- Face longa, mordida cruzada;
- Paralisia facial;
- Autossômica Dominante: cromossomo **8q**.

SÍNDROME DE MILLER (Síndrome de Disostose Acrofacial Pós-Axial)

- Fácies lembrando a síndrome de Franceschetti, com anomalias dos membros, sobretudo do tipo pós-axial, principalmente com hipoplasia do polegar e hipoacusia;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE NAGER (Disostose Acrofacial de Nager)

- Hipoplasia radial do membro superior;
- Hipoplasia dos ossos zigomáticos;
- Hipoacusia;
- Retrognatia;
- Coloboma da comissura labial;
- Diagnóstico diferencial de Franceschetti.

SÍNDROME DE MIETENS

- Turvação das córneas;
- Nariz fino;
- Contratura em flexão dos cotovelos.

SÍNDROME DE TREACHER COLLINS (Disostose Mandíbulo-Facial)

- Hipoplasia da região malar, com coloboma do zigomático;
- Posição anti-mongolóide dos olhos;
- Coloboma de pálpebra inferior;
- Surdez condutiva e microtia, com retrognatismo;
- Intelecto normal;
- Autossômica Dominante: mapeado no **5q32-33.1**;
- Diagnóstico diferencial de Franceschetti.

**SÍNDROME DE FRANCESCHETTI-KLEIN**

- Hipoplasia da região malar, com coloboma do zigomático;
- Posição anti-mongolóide dos olhos;
- Coloboma de pálpebra inferior, com retrognatismo e orelhas presentes com hipoplasia de anti-hélice;
- Autossômica Dominante;
- Com hipoacusia condutiva;
- Intelecto normal.



SÍNDROME DE TOWNERS BROCKS

- Diagnóstico diferencial da síndrome do 1º e 2º arco e da síndrome de Goldenhar e sequência de VATER;
- Malformação dos polegares com hipoplasia e deformidade do eixo radial distal;
- Anomalia dos pavilhões auriculares, com micropoliotia e anomalia anu-genital;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE MARSHALL

- *Flat-face* (face achatada);
- Catarata;
- Surdez nurosensorial;
- Ponte nasal baixa;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME ORO-FÁCIO-DIGITAL (Síndrome OFD, Tipo I)

- Fenda palatina com bridas orais gengivo-labiais, nódulos linguais;
- Hipoplasia das asas do nariz, com atresia de coanas;
- Assimetria dos dedos, com pequenas sindactilias cutâneas e malformações;
- Existem 9 sub-grupos, dos quais o tipo I e o tipo VIII são ligados ao X e os tipos III, IV, V e VI são AR.

SÍNDROME DE SHPRINTZEN (Síndrome Velo-Cárdio-Facial)

- Déficit intelectual;
- Microstomia;
- Surdez de condução;
- Nariz saliente retangular;
- Fenda palpebral estreita;
- Hipoplasia malar;
- Retromicrognatia;
- Cardiopata CIV;
- Tetralogia de Falot;
- Autossômica Dominante: deleção **22q11.21-q11.23**.

SÍNDROME CÉRVIO-ÓCULO-ACÚSTICO (ou Síndrome de Wildervanck)

- Anomalia de vértebras cervicais, com limitação de mobilidade do pescoço;
- Hipoacusia;
- Órbitas profundas;
- Paralisia do abducente, gerando a anomalia de Duane.

SÍNDROME ÓCULO-DENTO-DIGITAL (Displasia Óculo-Dento-Digital)

- Microftalmia;
- Microcórnea;
- Fissura palpebral oblíqua;
- Epicanto;
- Hipoplasia do esmalte;
- Cabelo fino e seco;
- Camptodactilia e clinodactilia do 5º dedo e hipoplasia de falange;
- O quadro pode lembrar uma expressão fugaz de uma forma de displasia ectodérmica;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME OTO-PALATO-DIGITAL TIPO I (Síndrome de Taybi)

- Face grotesca, com fronte proeminente;
- Alargamento e aumento de densidade dos ossos das mãos;
- Hipoacusia auditiva;
- Palatosquise, com anadontia parcial;
- Tórax infundibuliforme;
- Alargamento de falange distal com unhas curtas;
- Modelo de herança ligada ao X;
- O **Tipo II** apresenta: Polidactilia; malformações distais dos membros; telecanto e micrognatia.

SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY

- RDNPM:
- Fissura palpebral antimongolóide;
- Displasia auricular;
- Nariz bulboso, com face similar a síndrome de Williams, porém mais grotesca;
- Adelgaçamento das últimas falanges dos dedos;
- Frouxidão ligamentar;
- Cifoesciose, com anomalia anterior superior dos corpos vertebrais, simulando microfraturas e pinçamentos;
- Herança ligada ao X;
- Localização: **Xp22.1-p22.2**.

SÍNDROME DE STICKLER (Artro-Oftalmopatia Hereditária)

- Fácies de perfil achatado, por hipoplasia malar;
- Hipoacusia neurosensorial e condutiva;
- Importante miopia;
- Anomalias esqueléticas, com vértebras achatadas e hipodesenvolvimento de epífises de grandes articulações ocasionado genovalgos, baixa estatura, devido a displais espôndilo epifisária;
- Autossômica Dominante;
- Localização: **12q13.11** (mutação do gene do colágeno – COL 2AI).

SÍNDROME DE LANGER-GIEDION

(Tipo Langer-Giedion da Síndrome Trico-Rino-Falangiana)

- Exostoses múltiplas;
- Nariz bulboso com coloboma de asas nasais;
- Filtro longo;
- Displasia auricular;
- Comprometimento intelectual moderado;
- Hipotricose e hipoacusia;
- Nevos máculo-papular em face, pescoço, tórax e membros;
- Microdeleção **8q24.11-13**.



A) Paciente portador de síndrome de Langer Giedion, onde caracteriza-se sua expressão facial com filtro longo e nariz em elmo. **B)** Portador de Langer Giedion evidenciando a hipotricose e a displasia auricular com correção cirúrgica. **C)** Portador de Langer Giadion com faces típico e exostoses principalmente evidenciadas nas junções contra externos. **D)** Perna de paciente portador de Langer Giedion exuberando exostose. **E)** Pré-adolescente com Langer Giedion: Pequeno comprometimento intelectual, onde evicencia-se, além do aspecto facila, exostoses múltiplas.

Síndrome gênica de caráter autossômico dominante, determinada por uma deleção no **18q**, na região entre **8q24.11** e **8q24.13**, que a nível clínico enquadra-se no grupo dos modelos sindrômicos dos componentes tricorinofalângicos, suas principais características clínicas são evidenciadas por comprometimento intelectual, hipotricose, principalmente fronto-temporal e de sobrancelhas. O nariz assemelha-se a um elmo e existe uma distância naso-labial (filtro) aumentada, o lábio inferior costuma ser fino, com uma pequena protuberância nos eminências laterais das fusões dos probócitos. A hipoplasia maxilar bilateral provavelmente é a causa anatômica das sinusopatias e infecções de vias aéreas superiores, recorrentes dessa síndrome. O perímetro cefálico costuma ser reduzido nos limites do segundo ou terceiro desvio padrão para a idade, no entanto a literatura refere claramente uma microcefalia.

Há uma displasia auricular com orelhas em abano às quais tem uma indicação de correção plástica e esta tem sido solicitada pelos próprios pacientes, o que evidencia que a deficiência intelectual não é tão comprometida.

A pele costuma ser seca e muitas vezes descamativas, simulando reações eczematosas. Uma das mais frequentes expressões que costuma definir o diagnóstico, além da fisionomia, são as exostoses múltiplas, que expressam-se com tumefações caracterizados por protuberâncias nas eminências das articulações. Essas protuberâncias são progressivas e podem chegar a romper a pele, principalmente por induções traumáticas, motivo pelo qual tem a indicação heselice cirúrgica das mesmas, não obstante, também podem repercutir com a fisiologia articular. Essas exostoses, também comprometem pequenas articulações e podem ser prematuramente evidenciados ao avaliarmos a idade óssea destes pacientes.

SÍNDROME DE ECTRODACTILIA COM DISPLASIA ECTODÉRMICA E FENDA LÁBIO-PALATINA (Síndrome EEC)

- Anomalias de mãos e pés, com ausência de dedos e artelhos;
- Hipotricose;
- Hipodontia;
- Unhas hipoplásicas;
- Fendas de lábio e palato;
- Blefarofimose;
- Fotofobia;
- Dacriocistites;
- Malformações nefrourológicas;
- Autossômica Dominante;
- Localização: **7q21-22**.

SÍNDROME DE RUVALCABA

- Hipoplasia das asas do nariz;
- Boca pequena: ossos metacarpianos curtos.

SÍNDROME DE LARSEN

- Luxações congênicas múltiplas;
- Fácies de perfil achatado;
- Hipoplasia nasal com nariz em cela, filtro longo, fronte proeminente, telecanto;
- Pés tortos;
- Hipoacusia;
- Laringotraqueomalácia;
- Morbilidade cardio-respiratório e osteoarticular frequentes.



SÍNDROME DE ROBERTS (Pseudo-Síndrome da Talidomia, Síndrome de Hipomielia com Hipotricose e Hemangioma da Face)

- Malformações de membros superiores e inferiores – tetrafocomielia;
- Fissura lábio-palatal;
- Acentuado retardo do crescimento lembrando o Nanismo Tanatofórico no recém-nascido.



SÍNDROME DE HOLT-ORAM (Síndrome Coração-Membros)

- Hipoplasia do eixo radial;
 - Cardiopatia;
 - Ombros estreitos.
- (ver Capítulo 15 - A Genética das Cardiopatias Congênicas)*



SÍNDROME DE PANCITOPENIA DE FANCONI

- Comprometimento do eixo radial;
- Hiperpigmentação cutânea;
- Trombocitopenia com anemia e leucopenia;
- Síndromes mielodisplásicas;
- Anomalias nefrourológicas;
- Autossômica Dominante;
- Existindo atualmente quatro subgrupos, sendo o gene do grupo A locado na região distal do cromossomo **20** e o gene do grupo C mapeado no **9q22.2**;
- O diagnóstico diferencial é com a síndrome da aplasia de ulna bilateral, podendo apresentar eusinofilia;
- Autossômica Recessiva;
- Pancitopenia.

SÍNDROME DE HIPOPLASIA FEMORAL COMBINADA COM FÁCIAS ANORMAL

- Hipoplasia do fêmur;
- Nariz curto, largo e simulando um elmo, telecanto, filtro longo e importante redução, habitualmente assimétrica, dos fêmures; muitas vezes ocorrendo uma agenesia femoral com displasia acetabular;
- A hipoplasia femoral pode associar-se a hipertermia ou diabetes materna;
- Ao que tudo indica há uma prevalência correlacionada por indução ambiental.

SÍNDROME DE AASE

- Diagnóstico diferencial de síndrome de Fanconi, com pancitopenia;
- Podem apresenta retinopatia e fenda lábio-palatal;
- Polegar de três falanges;
- Anemia congênita.

SÍNDROME DE ADAMS OLIVER

- Comprometimento cutâneo, com áreas de alopecia;
- Baixa estatura, quadro que simula amputação distal dos artelhos, lembrando brida amniótica, mas que tem como principal característica a presença da simetria, que é infrequente nas bandas amnióticas;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME LACRIMO-AURICULAR DENTO-DIGITAL

- Acrônimo LADD;
- Hipoplasia do conduto naso-lacrimal e das glândulas lacrimais;
- Hipoacusia neurosensorial;
- Hipodontia e hipoplasia de esmalte;
- Comprometimento distal das mãos, com polegar trifalângico;
- Sindactilia ou comprometimentos hipoplásicos do eixo radial;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE DISPLASIA ECTODÉRMICA DE HAY-WELLS
(Síndrome AEC ou Síndrome de Displasia Ectodérmica
com Bléfaroanquilose e Fenda Lábio-Palatina)

- Bridas de fissura palpebral, simulando sinéquias;
- Hipotricose;
- Hipodontia;
- Comprometimentos unguiais e queratoderma palmo-plantar, com hipoidrose ou anidrose, causando hipertermias recorrentes;
- Fenda lábio-palatina;
- Intelecto normal;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE PTERIGIUM POPLÍTEO

- Prega cutânea poplítea;
- Fenda palatina;
- Fossetas no lábio inferior e anomalias genitais caracterizados por hipoplasia genital ou de grandes lábios, cuja origem embriológica é a mesma;
- Cripstorquidia;
- Modelo de herança Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE CATEL-MANZKE

- Anomalia dos indicadores por aumento de falanges;
- Palato fendido;
- Malformações auriculares;
- Micrognatia;
- Pescoço curto;
- Cardiopatia;
- Anomalias vertebrais.

SÍNDROME DA ECTRODACTILIA E APLASIA TIBIAL

- Mãos e pés de lagosta, com agenesia e deformidade de dedos e/ou artelhos;
- Hipoplasia ou agenesia de ossos longos, com eventual deformidade craniofacial devido a craniocinostose;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DO PTERÍGIO MÚLTIPLO (Síndrome de Escobar)

- Limitações articulares por múltiplas pregas cutâneas, expressadas nas grande e pequenas articulações e evidentemente pelo pescoço alado;
- As anomalias ósteo-articulares são progressivas e causadas pelas situações de limitação cutânea;
- Autossômica Recessiva;
- Intelecto normal.

SÍNDROME DE HIPOMELIA COM ICTIOSE

- Também caracterizado pelo acrônimo CHILD (**C**ongenital **H**emidisplasia **I**ctiose e **L**imb**D**efect);
- Hemiipoplasia de um hemidímio, com:
- Comprometimento cutâneo ictiosiforme ipsilateral e cardiopatia congênita;
- Sua expressão clínica, quanto ao comprometimento cutâneo e da hipomelia é um excelente modelo para o entendimento de expressividade clínica variada.

**SEQUÊNCIA DE POLAND**

(Agenesia Unilateral do Músculo Peitoral e Sindactilia da Mão)

- Hipoplasia ou agenesia assimétrica do peitoral, mamilo e/ou auréola;
- Anomalia de costela;
- Hipomielia;
- Sindactilia;
- Hemivértebras;
- Anomalias renais;
- Pode associar-se ao fenótipo de Möebius e na grande maioria dos casos o lado direito é mais comprometido;
- Muito provavelmente tem uma origem etiológica a partir de uma disrupção vascular primárias.



**SÍNDROME DA TALASSEMIA COM
COMPROMETIMENTO INTELECTUAL LIGADO AO X (Síndrome ATR-X)**

- Talassemia com hipospádia, hipoplasia escrotal e hipogonadismo, associada a:
- Microcefalia;
- Telecanto;
- Língua protusa;
- Face grotesca, lembrando Williams;
- Presença da hemoglobina H na eletroforese;
- Gene mapeado no **Xq13.3**.



SÍNDROME DE AGENESIA DO RÁDIO COM PLAQUETOPENIA (Síndrome TAR)

- Manifestações hematológicas graves;
- Plaquetopenia;
- Reação leucenoide;
- Agenesia ou hipoplasia radial bilateral;
- Eixo radial comprometido;
- Cardiopatia congênita;
- Braquicefalia;
- Malformação renal (agenesias);
- Sindactilia.



SÍNDROME DE CARPENTER

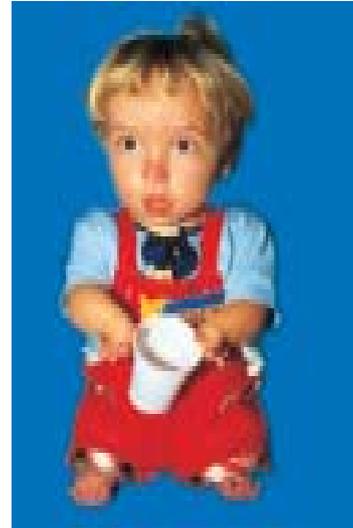
- Acrocefalia;
- Polidactilia e sindactilia proximal nos pés;
- Telecanto.



SÍNDROME DE GREBE

QUELCE SALGADO

- Também reconhecida como síndrome de Quelce-Salgado é caracterizada por um Nanismo, com importante redução dos membros inferiores e polidactilia, simulando brotos em mãos e pés;
- A redução das pernas limita o desenvolvimento neuro-motor e os rudimentos das mãos e pés, gerando importante dificuldade das atividades motoras cotidianas;
- Face normal;
- Autossômica Recessiva.

**SÍNDROME DE HIPOCONDROPLASIA**

- Discreto encurtamento dos membros;
- Genovaro;
- Baixa estatura, quase que proporcional;
- Diminuição da luz da porção inferior do canal vertebral;
- Crânio e face praticamente normais;
- Autossômico Dominante;
- Locus gênico igual ao da Acondroplasia.



SÍNDROME DA ACONDROPLASIA

- Macrocefalia e Nanismo desproporcional;
- Membros curtos;
- Nariz em sela;
- Diminuição da luz da porção inferior do canal vertebral e redução do forame magno;
- Rizomelia;
- Dedos fusiformes e mão em “tridente”;
- Autossômico Dominante;
- Mutação do gene do fator de receptor de crescimento dos fibroblastos FGFR3, localizado no cromossomo **4p16.3**.

(ver Capítulo 07 - Modelos Didáticos Clássicos de Herança).



SÍNDROME DE ELLIS-VAN CREVELD (Síndrome de Displasia Condro-Ectodérmica)

- Baixa estatura;
- Bridas gengivo-labiais;
- Encurtamento distal dos membros;
- Polidactilia;
- Hipoplasia das unhas, caracterizada como uma displasia condroectod rmica, com modelo de herança Autossômica Recessiva.



SÍNDROME DA ACONDROGÊNESE

- Nanismo desproporcional, classificado nas osteocondrodisplasias, caracterizado por ponte nasal baixa, definida como nariz em sela;
- Com encurtamento geral dos membros, expressado por comprometimento epifisário, metafisário e diafisário, além da prática agenesia dos corpos vertebrais sacrais e importante platispondilia com anomalia dos arcos costais, podendo ocorrer fraturas no tipo I A; enquanto que no tipo I B são descritas irregularidades de metáfises femurais e ao que tudo indica que este último tipo é uma mutação similar a displasia diastrófica.

SÍNDROME DA ACONDROGÊNESE Tipo II

- Reconhecido pelo epônimo de Langer Saldino, assemelha-se muito ao tipo I A ou B e portanto, ao Nanismo diastrófico e apresenta, além de uma extrema baixa estatura, uma desproporção tóraco-crânio-facial exuberante com:
 - Face achatada;
 - Nariz em sela;
 - Retrognatismo;
 - Membros curtos;
 - Irregularidades da metáfise distal da ulna;
 - A platispondilia é evidente, com ausência de ossificação dos corpos vertebrais lombares;
 - Os estudos moleculares documentaram uma mutação do gene do colágeno tipo II COL2A1.

SÍNDROME DE DISPLASIA TANATOFÓRICA

- Membros curtos;
- Platispondilia;
- Macrocefalia;
- Nariz em sela, por hidrocefalia e outras anomalias do sistema nervoso central;
- Da mesma forma que na Acondroplasia, o forame magno é estreito, a ponte nasal é baixa e a risomielia é mais evidente;
- Há uma evidente desorganização da região epifisal e metafisal, com achatamento vertebral, caracterizando o modelo de osteocondrodisplasia do tipo espondilo-epifise-metáfisal;
- Autossômica Dominante ocasionado por uma mutação do FGFR3.

SÍNDROME DE DISPLASIA ESPÔNDOLO-EPIFISÁRIA PSEUDO-ACONDROPLÁSICA

- Epífises pequenas e irregulares;
- Metáfises irregulares em forma de cálice;
- Vértabras achatadas (platispondilia) e lordose com escoliose;
- Crânio e face de aspecto normal;
- Genovaro;
- Displasia acetabular.

SÍNDROME DE DISTROFIA TORÁCICA DE JEUNE (Distrofia Torácica Asfixiante)

- Como o próprio nome caracteriza o tórax, é extremamente hipoplásico e desproporcional, gerando muitas vezes um importante desconforto ventilatório e distúrbio ácido básico no período neonatal;
- Há uma encurtamento risomesomérico e malformação ilíaca, com displasia acetabular, irregularidades de epífises e metáfases de pequenas articulações;
- Autossômica Recessiva;
- A literatura sugere nefropatia crônica mais frequentemente.

SÍNDROME DE DISPLASIA CAMPTOMÉLICA

- Nanismo;
- Mesomelia;
- Filtro longo;
- Hidrocefalia;
- Platispondilia;
- Cifoesciose;
- Traqueobronquiomalácia, com hipoplasia torácica;
- Anomalias dos derivados müllerianos;
- Cardiopatias;
- Mutação do OX59;
- Tibias arqueadas;
- Hipoplasia das omoplatas;
- Fácies de perfil achatado.

(ver Capítulos 03 - Anamnese, Exame Clínico Dirigido e Parâmetros Antropométricos dos Desvios Fenotípicos e 05 - Embriologia - Biologia do Desenvolvimento)

SÍNDROME DE DISPLASIA ACROMESOMÉLICA (Nanismo Acromesomérico)

- Mesomelia;
- Abaulamento da frente;
- Cifose da metade inferior da caixa torácica;
- Os diagnósticos diferenciais da síndrome de Acrodisostose e da síndrome de Weill-Marchesani são braquidactilia e lordose;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE DISPLASIA ESPÔNDILO-EPIFISÁRIA CONGÊNITA

- Platispondilia ovóide;
- Cifoesciose e lordose;
- Baixa estatura por encurtamento de membros e tronco curto;
- Atraso de ossificação das epífises e achatamento acetabular, com deformidade de colo femoral;
- Miopia;
- Hipotonia da musculatura abdominal;
- Mutação do gene do colágeno tipo II;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE KNIEST

- Face de perfil achatado;
- Aumento de volume das articulações;
- Achatamento de vértebras, com pescoço curto;
- Limitação articular dolorosa;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE KOZLOWSKI, OU SÍNDROME DE DISPLASIA ESPÔNDILO-METAFISÁRIA

- Anomalias iniciando-se na idade pré-escolar e consistindo em redução da altura dos corpos vertebrais, que são uniformes e simulam, na sua porção anterior, bico de pato entreaberto;
- Irregularidade das metáfises e tórax em quilha, que aparentemente lembram uma história de erro inato do metabolismo, que é afastado por exames específicos;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE FIBROCONDROGÊNESE

- Rara expressão de Nanismo desproporcional;
- Telecanto, hipoplasia de órbitas gerando um pseudo exoftalmo;
- Implantação baixa dos pavilhões auriculares;
- Filtro longo, similar a expressão facial da síndrome Neulaxova, a qual foi descrita como *facies canina*, mas acredita-se aproximar-se muito mais ao modelo de expressão facial de figuras astecas;
- Palato fendido;
- Anomalias nefro-urológicas;
- E eventualmente presença de onfalocele;
- O encurtamento rizomélico é evidente, além das múltiplas malformações distais dos membros.

SÍNDROME DE DISPLASIA METATRÓFICA (Síndrome de Nanismo Metatrófico)

- Osteoporose generalizada com caixa torácica pequena;
- Importante cifoescoliose (lembrando o Corcunda de Notre Dame);
- Alargamento metafisário generalizado com deformidades e encurtamento diafisário;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE DISPLASIA ESPÔNDILO-EPIFISÁRIA LIGADA AO SEXO

- Discreta baixa estatura por achatamento das vértebras na idade escolar;
- Asas ilíacas pequenas;
- Colo femoral curto, lembrando a síndrome de Mórquio;
- Devendo ser feito diagnóstico diferencial radiológico com a displasia espândilo-metáfisária de Kozlowski;
- Locus gênico na região **Xp2**.

SÍNDROME DE DISPLASIA DIASTRÓFICA (Síndrome de Nanismo Diastrófico)

- Ossos tubulares curtos (principalmente o primeiro osso metacarpiano);
- Limitação articular;
- Pé torto;
- Hipertrofia da cartilagem dos pavilhões auriculares, dando um aspecto de calcificação auricular a nível de concha anti-hélix e fossa triangular da orelha, que regride progressivamente;
- A hipoacusia pode expressar-se, assim como outras anomalias de corpo vertebral;
- O modelo de herança é Autossômico Recessivo, mapeado no cromossomo **5q**.

SÍNDROME DE DISPLASIAS EPIFISÁRIAS MÚLTIPLAS

- Epífises pequenas e de contornos irregulares;
- Dor e rigidez de grandes articulações e principalmente de coxofemorais, que simulam a síndrome da necrose acética da cabeça dos fêmures, conhecida como doença de Legg-Perthes-Calvet;
- Estatura baixa;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE DISOSTOSE METAFISÁRIA DE JANSEN

- Baixa estatura;
- Braquicefalia, com micrognatia;
- Irregularidades metafisárias múltiplas;
- Deformidades articuladas e torácicas, com importante osteoporose;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DA OSTEOCONDRODISPLASIA METAFISÁRIA DE SCHMID

- Baixa estatura;
- Metáfises largas e irregulares de bordas salientes;
- Tíbios arqueados distalmente;
- Tórax em sino; marcha anseniaca;
- Camptodactilia;
- Dores nos membros inferiores;
- Hipoplasia da cartilagem;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE HIPOPLASIA DE CARTILAGEM E CABELOS

(Síndrome de Osteocondrodisplasia Metafisária de McKusick)

- Braquicefalia com baixa estatura devido a membros inferiores encurtados com epífise, diáfase e metáfise alargadas e rarefeitas;
- Cabelos finos e ralos;
- Autossômica Recessiva;
- Locus: **9p**.

SÍNDROME DE CONRADI-HÜNERMANN
(Osteocondrodisplasia Punctada, Ligada ao X)

- Comprimento assimétrico dos membros;
- Múltiplas calcificações puntiformes, principalmente de grandes articulações e coluna;
- Pele apresentando aspectos de laranja poros grandes e áreas de alopecia e/ou hipotricose;
- Modelo de herança Ligada ao X Dominante.

SÍNDROME DE CONDRODISPLASIA PUNCTATA COM RIZOMELIA
(Condrodisplasia Rizomélica Punctada)

- RDNPM de caráter progressivo, tratando-se de erro inato do metabolismo dos peroxisomos;
- Baixa estatura com úmeros e fêmures curtos;
- Anomalia estrutural das vértebras;
- microcalcificações epifisárias descritas como aspecto punctato;
- Catarata;
- Microcefalia;
- Autossômica recessiva.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO SEXO
(Raquitismo Resistente a Vitamina D)

- Hipofosfatemia e raquitismo refratário à vitamina D com dosagem normal.

SÍNDROME DE SCHWARTZMAN

- Baixa estatura, por displasia metafisária e, conseqüente encurtamento dos membros, associada a insuficiência pancreática na produção de tripsina, lipase e amilase, com um quadro hematológico de Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia que, quando associado a eczema, deve ser diferenciado da síndrome de Wiskott Aldrich;
- Autossômica Recessiva.

RAQUITISMO SIMULANDO A AVITAMINOSE D, RAQUITISMO PSEUDO-CARENCIAL

- Raquitismo;
- Hipotonia muscular, hipocalcemia;
- Falta de resposta à vitamina D em posologia normal.

SÍNDROME DE KENNY

- Baixa estatura;
- Diminuição da luz dos canais medulares;
- Hipocalcemia transitória;
- Miopia.

SÍNDROME DA HIPOFOSFATASIA

- Baixa estatura, com importante e generalizada osteoporose;
- Pernas arqueadas com rarefação e alargamento irregular das metáfises;
- Queda prematura da primeira denteição;
- Atraso no fechamento das fontanelas;
- Tórax em sino com presença de sinais clínicos e radiológicos de hipovitaminose D;
- O gene da hipofosfatasia foi mapeado no cromossomo 1p36.1-34;
- Modelo de herança Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE HAJDU-CHENEY (Síndrome de Cheney, Síndrome de Acro-Osteólise; Displasia Ósteo-Artrodentária)

- Lesões osteolíticas em falanges com osteopenia sistêmica;
- Com comprometimento oral caracterizado por queda prematura dos dentes;
- Frouxidão ligamentar, frequentes fraturas patológicas e baixa estatura;
- Autossômica Dominantes.

SÍNDROME DE DISPLASIA CRÂNIO-METAFISÁRIA

- Face típico com aumento de densidade óssea da ponte nasal por espessamento dos ossos do dorso do nariz, causando redução dos seios paranasais e hipertelorismo;
- Discreto alargamento das metáfises, com aumento da densidade óssea diafisária;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE DISPLASIA FRONTO-METAFISÁRIA

- Face grotesco, com ponte nasal larga e sulco órbito-nasal proeminente;
- Filtro longo, com cristas supraorbitárias salientes;
- Limitação da mobilidade das articulações;
- Hipoacusia progressiva;
- Alargamento das metáfises e adelgaçamento proporcional da diáfase;
- Modelo de herança ligada ao X.

SÍNDROME DE ALBERS-SCHONBERG (Osteopetrose Grave)

- Aumento progressivo da densidade óssea, com conseqüente diminuição da luz medular, com espessamento da camada cortical favorecendo a fraturas, surdez e pancitopenia progressiva secundária;
- Hepatoesplenomegalia com reestabelecimento de hemoglobinas fetais e imagem radiológica crânio-facial de “máscara de Batman”, com hipocalcemia e aumento da fosfatase alcalina;
- Modelo de herança Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE PICNODISOSTOSE DE MARATEAUX-LAMY

- Baixa estatura;
- Osteopetrose;
- Psuedoexoftalmia;
- Desvio de septo nasal, com nariz proeminente;
- Osteosclerose;
- Últimas falanges anormalmente curtas;
- Atraso no fechamento das fontanelas;
- Fraturas de repetição;
- Hipoplasia malar e prognatismo;
- Comprometimento intelectual eventual;
- Na nossa experiência, o modelo Autossômico Recessivo é classicamente evidente.

**SÍNDROME DA DISOSTOSE CLEIDOCRANIANA**

- Agenesia ou hipoplasia da clavícula, uni ou bilateral;
- Hipertrofia de trapézio;
- Telecanto e hipertelorismo;
- Fechamento tardio das fontanelas;
- Atraso na erupção dentária permanente, com anomalias de esmalte e dentes supra-numerários.



SÍNDROME DE OSTEOSCLEROSE

- Sindactilia com osteopetrose e macrossomia;
- Surdez por hipotricose e displasia unguiais;
- Assimetria mandibular, com maloclusão dentária;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE SAETHRE-CHOTZEN (Acrocefalossindactilia do Tipo III)

- Braquicefalia com hipoplasia do maxilar;
- Displasia auricular;
- Sindactilia proximal;
- Autossômica Dominante;
- Mapeado no **7p21p22**.

SÍNDROME DE PFEIFFER (Acrocefalossindactilia Tipo Pfeiffer)

- Braquicefalia;
- Discreta sindactilia;
- Polegares e artelhos grossos;
- Autossômica Dominante;
- Uma **8p11p12** e outra **10q25q26**.

SÍNDROME DE OSTEODISTROFIA HEREDITÁRIA DE ALBRIGHT

- (Pseudohipoparatiroidismo, Pseudo- Pseudohipoparatiroidismo)
- Ossos metacarpianos curtos;
 - Fácies arredondadas, com ou sem hipocalcemia;
 - Com ou sem calcificação compensadora;
 - Autossômica Dominante;
 - **20q13.11**.

SÍNDROME DE DISPLASIA MESOMÉLICA DE LANGER

(Síndrome de Discondrosteose Homozigótica de Léri-Weill)

- Nanismo mesomélico;
- Perônio rudimentar;
- Micrognatia;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE ACRODISOSTOSE

- Mãos curtas com disostose periférica;
- Nariz pequeno;
- Comprometimento intelectual;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE APERT (Acrocefalossindactilia)

- Cranioestenose com braquicefalia;
- Hipoplasia do terço médio da face;
- Grave sindactilia de mãos e pés.

**SÍNDROME DE CAMURATI-ENGELMANN** (Displasia Progressiva Das Diáfises)

- Displasia das diáfises;
- Fraqueza muscular;
- Dores nas pernas;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE CROUZON (Disostose Crânio-Facial)

- Órbitas rasas, com pseudo-exoftalmo;
- Fechamento prematuro das suturas cranianas;
- Hipoplasia do maxilar superior.



SÍNDROME DE WEILL-MARCHESANI (Síndrome de Braquidactilia com Braquicefalia)

- Face achatada;
- Braquidactilia;
- Cristalino pequeno e esférico;
- Baixa estatura;
- Autossômica Recessiva.



SÍNDROME UNHA-RÓTULA; SÍNDROME DE NAIL PATELLA (Osteo-Onicodisplasia Hereditária)

- Displasia das unhas;
- Hipoplasia da rótula;
- Presença de esporões nos ossos íliacos;
- Autossômica Dominante;
- Mapeado no **9q34.1**.



SÍNDROME DE CÉLULAS I, SÍNDROME DE LEROY (Mucopolidose Tipo II)

- Hipertrofia precoce das arcadas dentárias;
- Diminuição da mobilidade das articulações;
- Pele espessa e tensa, na criança;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME COMPOSTA DE HURLER-SCHEIE

- Desaceleração do crescimento progressivo;
- Macrocefalia;
- Nariz em sela;
- Lábios espessos;
- Opacificação de córneas;
- Disostose múltipla;
- Limitação articular;
- Gibosidade;
- Rinorréia crônica;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE SCHEIE (Mucopolissacaridose Tipo V)

- Boca grande;
- Lábios grossos;
- Opacificação precoce das córneas;
- Intelecto normal;
- Autossômica Recessiva;
- Cromossomo **4p163**.

SÍNDROME DE MUCOPOLISSACARIDOSE DE MAROTEAUX-LAMY
(FORMAS DISCRETAS E GRAVES) (Mucopolissacaridose Tipo VI)

- Fácies grosseira;
- Articulações rígidas;
- Opacificação corneana no lactente;
- Ausência de comprometimento intelectual;
- Autossômica Recessiva;
- **5q13-q14**.

SÍNDROME DE BEALS

(Síndrome de Aracnodactilia com Contraturas de Beals)

- Contraturas articulares;
- Aracnodactilia;
- Pavilhões auriculares displásicos;
- Autossômico Dominante;
- **5q23-31**.

SÍNDROME DE HURLER (Mucopolissacaridose Tipo I)

- Traços fisionômicos grosseiros;
- Comprometimento Intelectual Progressivo;
- Turvação da córnea;
- Rigidez articular;
- Autossômica Recessiva.



SÍNDROME DE HUNTER (Mucopolissacaridose Tipo II)

- Fácies grosseira;
- Atraso do crescimento;
- Rigidez articular a partir dos dois a quatro anos;
- Córneas transparentes;
- **Xq27-q28.**



SÍNDROME DE SANFILIPPO, TIPOS A E B (Mucopolissacaridose Tipo IIIa E IIIb)

- Fácies ligeiramente grosseira;
- Discreta rigidez articular;
- Comprometimento intelectual;
- Hiperatividade;
- Hepatoesplenomegalia discreta invariável;
- Anomalias dentárias;
- Displasia de corpo vertebral;
- Infecções respiratórias recorrentes;
- Aumento de heparan-sulfato urinário;
- Modelo de herança autossômico recessivo;
- Localização no cromossomo 12 braço longo.



SÍNDROME DE MORQUIO (Mucopolissacaridose Tipo IV)
(Síndrome de Morquio-Brailsford, Queratosulfaturia)

- Fisionomia discretamente grosseira;
- Cifose e joelho valgo acentuados;
- Opacificação corneana;
- Autossômica Recessiva.



SÍNDROME DE MARFAN

- Aracnodactilia com articulações frouxas;
- Subluxação do cristalino;
- Coartação da aorta;
- Autossômica Dominante;
- **15q21.1.**



SÍNDROME DA HOMOCISTINÚRIA

- Subluxação do cristalino;
- Eritema das maçãs do rosto;
- Osteoporose;
- Aracnodactilia;
- Autossômica Recessiva.



SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

- Articulações exageradamente frouxas;
- Elasticidade anormal da pele;
- Cicatrização deficiente das feridas com formação de cicatrizes finas;
- Autossômica Dominante;
- Alterações de Colágeno:



Existem três tipos de fibras conjuntivas: Colágena, Reticular e Elástica, que se distribuem desigualmente entre as variedades de tecido conjuntivo.

As fibras colágenas e as reticulares são constituídas pela proteína colágeno, existem na realidade dois sistema de fibras: **o sistema colágeno e o sistema elástico.**

O colágeno constitui uma família de proteínas que se diferenciaram durante a evolução , assumindo morfologia e patologia características.

As fibras colágenas são as mais freqüentes no tecido conjuntivo. No estado fresca são brancas. Em muitos tecidos, as fibras colágenas aparecem agrupadas em arranjo paralelo, formando feixes. São constituídas por uma glicoproteína estrutural denominada colágeno, que tem composição de aminoácidos bem característicos. O aminoácido glicina aparece no colágeno na proporção de 33, 5%, enquanto a prolina e a hidroxiprolina estão presentes na proporção de 12 e 10 % , respectivamente.

O colágeno é a única proteína que contém quantidade apreciável de hidroxiprolina. É a proteína mais abundante do corpo humano, representando 30% do total das proteínas do corpo.

A molécula de colágeno é alongada, mede 280nm de comprimento por 1,5nm de espessura e é formada por três cadeias peptídicas enroladas em hélices denominadas cadeias alfas. Há diversos tipos de cadeias alfa, cada uma delas codificada por um gene, o que dá origem a diversos tipos de colágenos (tipo I, II, III, IV, V e IX; esses são os mais frequentes).

Colágeno tipo I: 90 % do total de colágeno do corpo dos mamíferos. Forma fibras e feixes resistentes. Encontrado nos tendões, ligamentos, derme, ossos, dentina, etc. Sintetizado pelos fibroblastos, odontoblasto e osteoblastos.

Colágeno tipo II: encontrado nas cartilagens hialina e elástica. Forma fibrilas finas é produzido por células cartilaginosas.

Colágeno tipo III: Associada ao tipo I. é o colágeno que forma as fibras reticulares. Sintetizado pelos fibroblastos e células reticulares.

Colágeno tipo IV: Não é constituinte do tecido conjuntivo. É sintetizado por células epiteliais.

Colágeno tipo V: Embora exista em pequenas quantidades, ocorre nos mesmos tecidos onde existe o colágeno tipo I, associando-se a este para formar fibrilas.

Colágeno tipo IX: Encontrado nas cartilagens hialinas e elástica, participando da estrutura das fibrilas colágenas, junto com o colágeno tipo II.

O colágeno é sintetizado pelos diversos tipos celulares da seguinte maneira:

- Com a codificação do RNA mensageiro, polirribosomas ligados ao retículo endoplasmático sintetizam cadeias polipeptídicas, que crescem para o interior das cisternas.
- A medida que a cadeia alfa se forma, ocorre a hidroxilação da prolina e lisina. A hidroxiprolina e hidroxilisina livres não são incorporadas a cadeia. A hidroxilação começa quando a cadeia atinge certa dimensão, estando presa ao polirribosomas, continua após a liberação da proteína na cisterna. Há duas enzimas específicas neste processo: A prolina hidroxilase e lisina hidroxilase.
- Quando a hidroxilisina se forma, começa a sua glicosilação. Todas as cadeias colágenas (alfa) têm hidrato de carbono, na forma de galactose ou glicosilgalactose ligada à hidroxilisina.
- Cada cadeia alfa é sintetizada com dois peptídeos de registro, um em cada extremidade. Os peptídeos determinam o alinhamento das cadeias protéicas em grupos de três, facilitando a combinação da cadeia para formar a molécula de procolágeno, que é precursora, porém maior que o tropocolágeno. Outra função dos peptídeos de registro é impedir a formação de fibrilas colágenas no interior das células. Os peptídeos são separados da cadeia alfa, pela ação das enzimas procolágeno peptidases. Originam-se as moléculas de tropocolágeno, que polimerizam-se para formar as fibrilas colágenas.

Como consequência a expressão clínica é muito variável e, ao que tudo indica, os grandes contorcionistas são portadores desta síndrome.

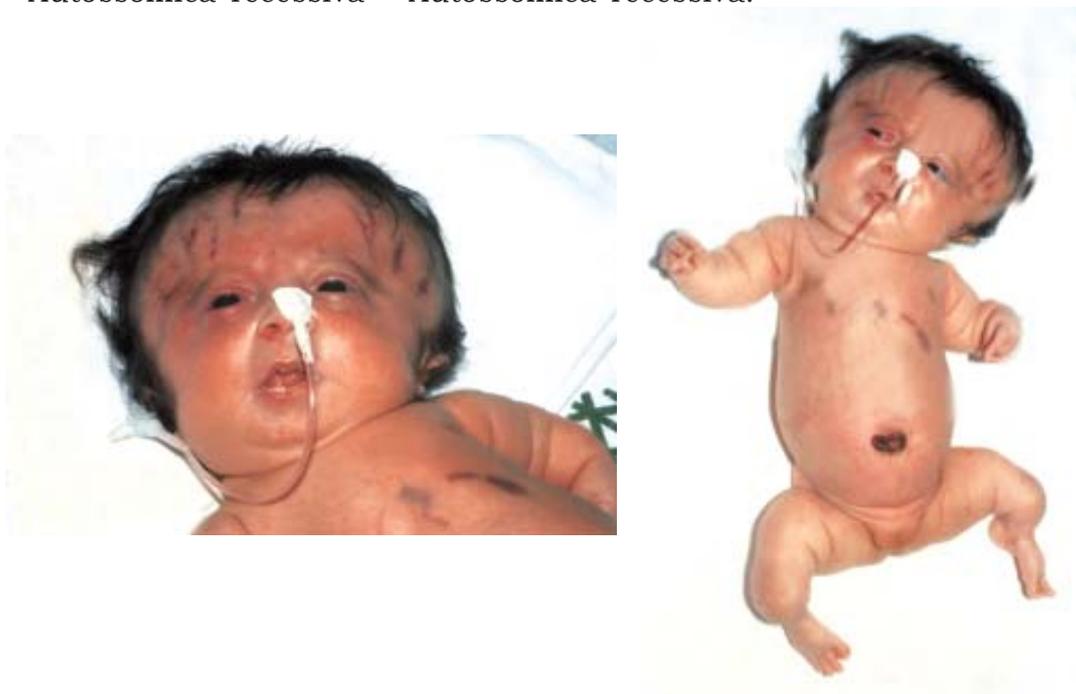
SÍNDROME DA OSTEOGÊNESE IMPERFECTA, TIPO I
(Osteogênese Imperfecta de Transmissão Autossômica Dominante;
Doença de Lobstein)

- Fragilidade óssea;
- Escleróticas azuis;
- Hiperextensibilidade as articulações e/ou odontogênese imperfeita e fraturas de repetição.



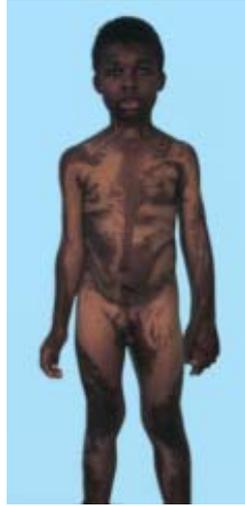
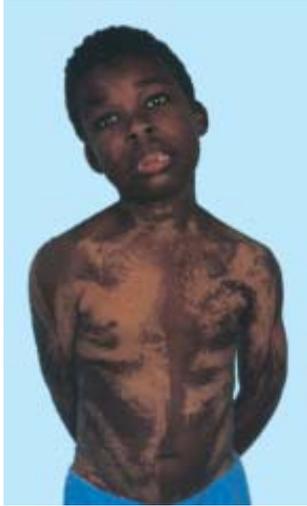
SÍNDROME DE OSTEOGÊNESE IMPERFECTA, TIPO II
(Osteogênese Imperfecta Congênita, Doença De Vrolik)

- Ossos longos em forma alargada e curta;
- Fraturas múltiplas pré e pós natais;
- Escleróticas azuis;
- Autossômica recessiva – Autossômica recessiva.



SEQUÊNCIA DA MELANOSE NEURO CUTÂNEA

- Melanose da pele e das leptomeninges;
- Regressão das funções do SNC.

**SÍNDROME DE INCONTINÊNCIA PIGMENTAR**

- Lesões cutâneas irregularmente pigmentadas, com ou sem anomalias dos dentes;
- Alopecia circunscrita;
- Ligada ao **Xq28**.


SÍNDROME DE HIPOMELANOSE DE ITO
 (Incontinência Pigmentar do Tipo Acrômico)

- Acromia de distribuição irregular, eventuais alterações do SNC.



SÍNDROME DA ESCLEROSE TUBEROSA (Adenoma Sebáceo)

- Nódulos cutâneos hamartomatosos;
- Convulsões;
- Lesões ósseas;
- Autossômica Dominante;
- **9q34.**



SÍNDROME DA NEUROFIBROMATOSE

- Neurofibromas múltiplos;
- Manchas café-com-leite;
- Eventuais lesões ósseas;
- Autossômica Dominante;
- Cromossomo **17-NF1** e cromossomo **22-NF2**.



SEQUÊNCIA DE STURGE-WEBER

- Hemangioma da face;
- Hemangiomas nas meninges, acompanhados de convulsões.



SÍNDROME DE KLIPPEL-TRENAUNAY-WEBER

- Hipertrofia assimétrica dos membros;
- Linfo-hemangiomas com fistulas.



SÍNDROME DE PROTEUS

- Hemi-hipertrofia;
- Tumores subcutâneos;
- Macrodactilia;
- Pigmentação cutânea anormal;
- Macrocefalia.



SÍNDROME DE DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA - LIGADA AO X

- Deficiência da sudorese;
- Alopecia;
- Hipodontia;
- Pele fina;
- Rugas peri-palpebrais;
- Boca de “desdentado”.



**SÍNDROME DE DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOIDRÓTICA,
DE TRANSMISSÃO AUTOSSÔMICA RECESSIVA**

- Deficiência da sudorese;
- Alopecia;
- Hipodontia;
- Pele fina;
- Dentes pontiagudos;
- Cabelos escassos, finos, quebrados;
- Unhas delicadas;
- Fronte abaulada;
- Nariz pequeno;
- Saliências supra orbitais;
- Manifestações atópicas.

SÍNDROME DE GOLTZ

- Poiquilodermia com hipoplasia cutânea em focos;
- Sindactilia;
- Anomalias dos dentes;
- Ligado ao X.

SÍNDROME DA PAQUIONIQUIA CONGÊNITA

- Unhas espessas;
- Hiperqueratose;
- Bolhas na pele dos pés;
- Autossômica Dominante;
- **17q12-q21.**

SÍNDROME DE POLISSINDACTILIA

- Polidactilia pré-axial;
- Sindactilia.

SÍNDROME DE GANGLIOSIDOSE GENERALIZADA, TIPO I

(Síndrome Pseudo-Hurler de Caffey, Lipidose Neurovisceral Familiar)

- Traços fisionômicos grosseiros;
- Limitação da mobilidade das articulações;
- Presença de cifose no lactente pequeno;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DE POLIDISTROFIA PSEUDO-HURLER (Mucopoliosidose Tipo III)

- Traços fisionômicos grosseiros;
- Rigidez articular a partir dos dois a quatro anos;
- Ausência de mucopolissacaridúria;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME TRICO-DENTO-ÓSSEA (Síndrome Tdo)

- Cabelos encarapinhados;
- Hipoplasia do esmalte dentário;
- Esclerose óssea;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE GORLIN (Síndrome do Nevo (Carcinoma) Basocelular)

- Nevos basocelulares;
- Fácies larga;
- Anomalias das costelas;
- Autossômica Dominante;
- Cromossomo **9q23.1-q31**.

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

- Pigmentação de pele e mucosas;
- Polipose intestinal;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DA FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE CONGÊNITA

- Grande artelho muito curto;
- Displasia fibrosa resultando em ossificação do tecido muscular e subcutâneo;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE RUVALCABA-MYHRE

- Macrocefalia;
- Polipose do cólon;
- Pigmentação anormal da pele do pênis;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE GARDNER

- Polipose do cólon;
- Cistos da epiderme;
- Osteomas.

SÍNDROME DE AICARDI

- Agenesia de corpo caloso;
- Alterações retinianas;
- Microcefalia;
- Espasmos.

SÍNDROME DE LEOPARD (Síndrome da Lentiginose Múltipla)

- Lentiginose múltipla;
- Estenose pulmonar;
- Hiperteloirismo discreto;
- Surdez;
- Autossômica Dominante.



SÍNDROME DO XERODERMA PIGMENTOSO

- Sensibilidade anormal aos raios solares;
- Atrofia e pigmentações anormais da pele;
- Tumores cutâneos;
- Autossômica Recessiva.



SEQUÊNCIA DE KLIPPEL-FEIL

- Pescoço curto;
- Implantação baixa dos cabelos e limitação da mobilidade do pescoço;
- Defeito primário: fusão de vértebras cervicais.



SEQUÊNCIA DO NEVO SEBÁCEO LINEAR (Nevo Sebáceo De Jadassohn)

- Nevo sebáceo localizado próximo à linha mediana da face;
- Convulsões;
- Comprometimento intelectual.

EFEITOS DA HIDANTOINA SOBRE O FETO

(Síndrome Fetal do Hidantal, Síndrome da Hidantoína Fetal)

- Atraso moderado do crescimento;
- Aprendizado limitrofe;
- Ponte nasal longa e baixa;
- Lábios superior arqueado, fenda lábio palatina;
- Hiperplasia de falanges distais;
- Telecanto, microcefalia.

EFEITOS DA TRIMETADIONA SOBRE O FETO (Síndrome da Trimetadiona Fetal)

- Oligofrenia;
- Braquicefalia;
- Nariz pequeno e arrebitado;
- Discreta sinofres, estrabismo, epicanto;
- Fenda palatina;
- Cardiopatia CIV - Tetralogia de Falott;
- Hipospádia;
- Hemangioma facial;
- Luxação de quadril;
- Hérnia umbilical e inguinal.

EFEITOS DA WARFARINA SOBRE O FETO

(Embriopatia devido a Warfarina, Síndrome da Warfarina Fetal)

- Hipoplasia do nariz;
- Aspecto pontilhado das epífises;
- Exposição a um dos derivados da cumarina, durante o primeiro trimestre da gravidez.

EFEITOS DA AMINOPTERINA SOBRE O FETO

- Displasia craniana;
- Alargamento da base do nariz;
- Orelhas de implantação baixa.

EMBRIOPATIA DO ÁCIDO RETINÓICO

- Defeitos anatômicos do Sistema Nervoso Central;
- Microotias;
- Cardiopatia congênita.

EFEITOS DO METIL-MERCÚRIO SOBRE O FETO

- Atraso de crescimento;
- Microcefalia;
- Hipotonia;
- Surdez;
- Comprometimento intelectual acentuado.

EFEITOS DA CARÊNCIA DE IODO SOBRE O FETO (“Cretinismo” Endêmico)

- Comprometimento intelectual;
- Paraplegia espástica;
- Surdez;
- Fontanelas amplas.

EFEITOS DO ÁCIDO VALPRÓICO SOBRE O FETO

- Dismorfologia craniofacial;
- Telecanto;
- Ponte nasal baixa;
- Microstomia;
- Filtro longo;
- Cardiopatia.

ESPECTRO DE MALFORMAÇÕES PROVOCADAS PELA HIPERTERMIA

- Hipotonia;
- Microcefalia;
- Micrognatia;
- Oligofrenia;
- Convulsões e malformações de membros.

EFEITOS DA FENILCETONÚRIA MATERNA SOBRE O FETO

- Comprometimento intelectual;
- Microcefalia;
- Retardo do crescimento;
- Elevada incidência de anomalias anatômicas.

EFEITOS DA RUBÉOLA SOBRE O FETO (Síndrome da Rubéola Fetal)

- Surdez;
- Catarata;
- Cardiopatia congênita.

EFEITOS DA VARICELA SOBRE O FETO

- Cicatrizes cutâneas;
- Hipoplasia dos membros;
- Comprometimento intelectual acompanhado de convulsões.

SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS

- Hipoplasia ou agenesia do 5º dedo e das unhas dos artelhos;
- Traços fisionômicos grosseiros;
- Macrostomia;
- Displasia auricular;
- Comprometimento intelectual;
- Hipotonia;
- Microcefalia;
- Instabilidades articulares;
- Hipoplasia de rótula;
- Hirsutismo;
- Hipotelorismo;
- Criptorquidia;
- Cardipatias congênicas.

**SÍNDROME DE JARCHO-LEVIN (Displasia Espôndilo-Torácica)**

- Anomalias vertebriais e arcos costais fundidos;
- Autossômica Recessiva;
- Encurtamento do pescoço por platibasia vertebral;
- Baixa estatura;
- Deformidade torácica com abaulamentos assimétricos;
- Desproporção tóraco-abdominal;
- Intelecto normal;
- Atraso de fechamento de fontanela.



SEQUÊNCIA DE MALFORMAÇÕES OCULARES DE RIEGER
(Disgenesia do Mesoderma da Íris, Goniogênese)

- Displasia da íris;
- Anomalias das pupilas;
- Glaucoma;
- Defeito primário da diferenciação das camadas do mesoderma na câmara anterior.

SÍNDROME DE RIEGER

- Displasia da íris;
- Hipodontia;
- Autossômica Dominante.

SÍNDROME DE RILEY-DAY (Disautonomia Familiar)

- Disautonomia;
- Falta de coordenação;
- Ausência de lágrimas.

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

- Plaquetopenia;
- Eczema;
- Deficiência imunológica.

SÍNDROME DE CHÉDIAK-HIGASHI

- Albinismo parcial;
- Presença de granulações grosseiras no interior dos leucócitos.

SÍNDROME DE KARTAGENER

- Situs inverso;
- Sinusite;
- Bronquectasias;
- Autossômica Recessiva.

SEQUÊNCIA DE DIGEORGE

- Defeito primário: localizado no quarto arco branquial e nos órgãos derivados da terceira e quarta bolsa faríngeas;
- **22q11.2.**

SÍNDROME DE LIPODISTROFIA DE BERARDINELLI (Lipodistrofia Generalizada)

- Lipoatrofia;
- Aspecto musculoso;
- Hepatomegalia;
- Hiperlipemia;
- Autossômica Recessiva.



ESPECTRO FÁCIO-AURÍCULO-VERTEBRAL

(Síndrome do Primeiro e Segundo Arcos Branquiais, Displasia Óculo-Aurículo-Vertebral, Microsomia Hemifacial, Síndrome de Goldenhar)

- Hipoplasia do hemi-ramo-mandibular com comprometimento de orelha externa e anomalia de corpo vertebral, com presença de dermóide epibulbar.



SEQUÊNCIA DA EXTROFIA DA BEXIGA

- Anomalia primária: refere-se ao mesoderma infra-umbilical.

A epispádia é a expressão mínima desta.
Sempre há uma diástase nos ossos pubianos.



SEQUÊNCIA DE EXTROFIA DA CLOACA

- Anomalia primária: mesoderma primitivo contribuindo para o mesênquima infra-umbilical, o septo da cloaca e as vértebras lombossacras.



SEQUÊNCIA DA SIRENOMELIA (Síndrome de Regressão Caudal)

- Anomalia primária: mesoderma do eixo médio-posterior e/ou porção inferior do blastema.



SEQUÊNCIA DE ROKITANSKY

- Atresia da vagina;
- Útero rudimentar;
- Defeito primário localizado nos canais paramesonéfricos (canais de Muller).

SEQUÊNCIA DO ÓLIGO-HIDRÂMNIOS (Síndrome de Potter)

- Agenesia renal como anomalia primária: oligodrâmnios.

SÍNDROME CÉREBRO-COSTO-MANDIBULAR

- Falhas das costelas;
- Caixa torácica pequena;
- Micrognatia acentuada;
- Autossômica Recessiva.

SÍNDROME DO LEPRECHAUNISMO (Síndrome de Donohue)

- Escassez do panículo adiposo no recém-nascido;
- Lábios volumosos;
- hipertrofia das ilhotas de Langerhas;
- Genitália ambígua;
- Autossômica Recessiva;
- **19p13.2.**

SÍNDROME ACRODERMATITE ENTEROPÁTICA
(Síndrome De Brandt, Síndrome De Danbolt-Closs)

- Dermatite das mãos;
- Distúrbios gastrintestinais;
- Alopecia.

SÍNDROME DE ANGIOENDOTELIOMATOSE PROLIFERATIVA SISTÊMICA

- Calafrios e febre;
- Manchas de vários tamanhos no tronco e extremidades;
- Proliferação maligna difusa do endotélio vascular.

SÍNDROME DE LAURENCE-MOON-BIEDL

- Pigmentações da retina;
- Obesidade;
- Polidactilia;
- Hipogonadismo.

SÍNDROME DA EPIDERMOLISE BOLHOSA DISTRÓFICA

- Erosões cutâneas múltiplas;
- Lesões bolhosas múltiplas confluêntes;
- Cicatrização com sequência de atrofia cutânea;
- Híper e hipopigmentação;
- Distrofia ungueal com perda das unhas;
- Deformidade distal de mãos e pés secundária a tentativa de reparação das lesões com contraturas em flexão;
- Baixa estatura secundária a má nutrição que ocorre devido a lesões oro-faríngeo esofágicas dolorosas e estenoses cicatriciais no tubo digestivo;
- Comprometimentos oftalmológicos e odontológicos secundários as lesões;
- Maior frequência de neoplasias.

Existem dois modelos de heranças mutação do colágeno tipo VII:

A) Autossômico dominante - cromossomo **3p21**;

B) Autossômico recessivo - cromossomo **3p**.



SÍNDROME DA CUTIS LAXA

- Pele frouxa, redundante;
- Face progeiriforme lembrando o nefropata crônico;
- Aumento de pregas pelo corpo, principalmente em tórax e membros;
- Aumento de rugas faciais e maior evidência do sulco naso-labial;
- Frouxidão ligamentar;
- Defeitos de fibras elásticas;
- Voz ressonante;
- Hipoplasia pulmonar;
- Bronquiectasias;
- Divertículos gastro-intestinais e de bexiga urinária;
- Múltiplas hernias e instabilidades articulares;
- Diagnóstico diferencial com a Síndrome de Ehlers-Danlos (muitas vezes discrita como o tipo IX).



SÍNDROME DA ICTIOSE LAMELAR

- Lesões cutâneas epidermolíticas hiperqueratóticas;
- Hiperqueratose palmoplantar;
- Pele com aparência de terra rachada;
- Eritroderma generalizado no recém-nascido;
- Desidratação hipernatrêmica no lactente e no neonato;
- Autossômico recessivo;
- Incidência menor que 1 para cada 300.000 nascimentos vivos;
- Gene no loco 14q11.



SÍNDROME DE BEHÇET (Síndrome Cutâneo-Muco-Uveal)

- Ulceração recorrente dos genitais;
- Lesões aftosas intermitentes da boca;
- Uveíte ou iridociclite seguida de hipopio.

SÍNDROME BERLIN

- Fácies parece com aquela da displasia ectodérmica anidrótica;
- Atraso mental e físico;
- Retardo na dentição, mas os dentes não são cônicos;
- Pigmentação matizada generalizada da pele fina e seca;
- Espessamento das palmas e plantas;
- Pelos púbicos e axilares escassos e vellus esparsos ou ausentes;
- Suor pode estar reduzido.