

DISCUSSÃO GENETICO-CLINICA SOBRE A SINDROME DE APERT

A PROPOSITO DE UM CASO

AGUINALDO GONÇALVES *
JEOVÁ BARROS DA SILVA **

A síndrome de Apert constitui o tipo clássico de acrocefalossindactilia, displasia cranial modalidade acrocefálica, associada a fusões digitais de uma ou mais extremidades, comprometendo apenas partes moles, sindactilia, ou com fusão de partes ósseas, zigodactilia (Salzano, 1968).

Dagenahrdt (1966) refere que, da análise de 120 casos compilados da literatura, estabeleceu-se a distinção entre os estigmas de aparição regular e os conhecidos como facultativos. Entre os primeiros, estão a típica deformidade cranial ou braquiesfenoacrocefalia, metopismo, discreta hipoplasia de base do crânio, achatamento orbitário, exoftalmo e engurgitamento da região inter-orbitária, hipoplasia de maxilar superior, anomalias dos arcos dentários, distopias dentárias, sindactilias cutâneas e ósseas, acompanhadas ou não de polidactilia de mãos e pés, sinostose e anquilose interfalângica fibrosa das articulações do ombro, quadril e joelho. Em relação aos membros superiores, a mão, quando todos os dedos são fundidos, foi comparada a uma colher e, quando o polegar está livre, à mão de obstetra (McKusick, 1971). A cabeça é achatada no sentido ântero-posterior; a testa é excessivamente larga (Rubin, 1967). Deficiência mental severa pode estar presente, mas inteligência normal também tem sido observada (Smith, 1970). Em estudo de Blank (1960), mais de 12 autópsias realizadas revelaram anomalias viscerais, mas nenhuma esteve presente em dois pacientes. Clinicamente, os sistemas mais afetados são o gênito-urinário e o gastrintestinal (Becker 1966).

Acerca de sua evolução clínica, as malformações não afetam severamente a vida, exceto quando associadas com envolvimento visceral relevante (Tem-tany, 1963).

Sua etiologia tem sido bastante discutida, tendo sido atribuída a causas infecciosas materno-gestacionais, tais como rubela, lues e riquetsioses (Ar-mendares, 1970). Blank (1960) levou a efeito exaustivo trabalho a respeito, concluindo por sua natureza genética e transmissão autossômica dominante. Este autor encontrou significativa diferença entre a idade média dos genitores dos afetados e dos genitores de indivíduos da população geral.

* Médico geneticista, Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico; ** Professor Assistente, Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.

Quanto à patogenia, tais deformidades são devidas a sinostoses craniais prematuras, que podem afetar qualquer sutura craniana. Quando tais alterações ósseas deformam apenas parcialmente o crânio, podem passar assintomáticas; em casos mais graves, levam a aumento da pressão intracraniana e surgem cefaléias, convulsão e estrabismo; o exame radiológico do crânio passa a revelar então marcas digitais nítidas (Norman, 1963).

Na Inglaterra, a frequência de afetados na população de nascidos vivos é de 1/160.000 e na população em geral é de 1/2.000.000 (Blank, 1961). Tal diferença poderia ser justificada pela ocorrência dos seguintes fatores, isolada ou conjuntamente: 1 — alta letalidade condicionada pelo gene, levando à morte precoce; 2 — registro inadequado de nascimento de polimalformados; 3 — distorção de averiguação na estimativa da prevalência entre adultos.

Em nosso meio, sabe-se existir um caso pediátrico relatado por Nobrega (1968). Adicionalmente, Eliane de Azevedo, em comunicação pessoal, refere um estudo em andamento neste sentido.

OBSERVAÇÃO

G.B.S., sexo feminino, 22 anos de idade, branca, solteira, brasileira (RG 11.937). Em 14 de abril de 1971 foi atendida no Ambulatório de Neurologia, com queixa de crises convulsivas, cujo primeiro episódio ocorrera oito meses antes. Tais crises eram generalizadas, tônico-clônicas, com perda de consciência por, aproximadamente, duas horas. Inicialmente, durante os dois primeiros meses, ocorreram três episódios à noite. Referiu também que há oito meses começou a sentir ardor à micção, polaciúria, hematúria e dores lombares e, um mês antes, anorexia e disfagia. *Exame físico* — Perímetro cefálico 52 cm; ântero-posterior 31 cm; bi-auricular 28 cm, com assimetria craniana constituída por depressão ovóide de aproximadamente 4 cm de diâmetro na região parietal esquerda; achatamento do maciço frontal; discreta hipoplasia do maxilar inferior; nariz em sela; irregular implantação dentária, pálato alto; cifose; Giordano positivo à direita; fígado percutível e doloroso à palpação; zigodactilia de mãos e pés (Fig. 1). O exame oftalmológico nada registrou de anormal. Neurologicamente, sem alterações clínicas. Os exames subsidiários mostraram estar o líquido cefalorraqueano e hematologia (série branca, vermelha, hemoglobina, hematócrito, tempo de sangria e tempo de coagulação) dentro dos limites normais. Os exames radiológicos do crânio, das mãos e ossos longos e dos quadris revelaram, como anormalidade, além da zigodactilia, apenas “impresões de prata batida”.

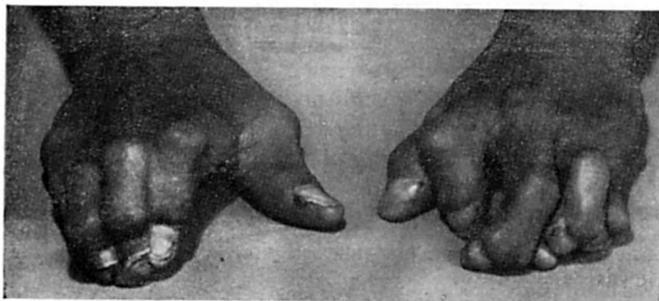


Fig. 1 — Zigodactilia nos membros superiores em G.B.S.

Dedos	Direita					Esquerda				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
	w ^s	w ^s	w ^d	pj	w ^s	l ^r	w ^s	pj	pj	w ^s

Palmas: Não há padrões nas áreas interdigitais, tenares ou hipotenares.
 Pregas palmares do tipo *b* bilateralmente.
 Prejudicada a análise dos trirrádios digitais, contagem das linhas a-b, direção da linha C, ângulo atd, relação de Walker e índice de ulnaridade.

Plantas:	Areas interdig.				Area ten.	Area haluc.	Area hip.
	I	II	III	IV			
D	a ^s	a ^s	—	a ^s	a ^s	a ^s	—
E	a ^s	a ^s	—	a ^s	a ^s	a ^s	—

Quadro 1 — Dermatóglicos de G.B.S.: D = direita; E = esquerda; w^{s,d} = verticilo simples, duplo; a^s = arco simples; pj = análise prejudicada; interdig. = interdigitais; ten. = tenar; haluc. = halucal; hip. = hipotenar; I a V = dedos de I a V.

DISCUSSÃO

A paciente em questão, apresentando zigodactilia bilateral em membros inferiores e superiores, lesão craniana, pequenos sinais malformativos faciais característicos e comprometimento gênito-urinário, além da referência a alteração digestiva, do ponto de vista clínico, parece afetada pela síndrome de Apert: possivelmente a redução da caixa craniana pela fusão óssea prematura teria levado a hipertensão intracraniana subsequente.

Entrementes, sob o ponto de vista genético, para se tratar de síndrome de Apert, é necessário admitir-se duas possibilidades: 1 — os outros elementos zigodactílicos da família deveriam ser afetados pela forma frusta da doença, onde a ação gênica não teria atingindo expressividade total; 2 — no ancestral comum deve ter havido uma mutação para o gene da zigodactilia e, no pai da doente, uma mutação para síndrome de Apert.

Ora, formas frustas da doença até o presente não foram descritas e, como já se referiu, os exames neurológicos foram normais; quanto à segunda explicação, a probabilidade de ocorrência de mutação na espécie humana para doenças raras, em termos gerais é da ordem de 1×10^{-6} . Portanto, torna-se extremamente pouco provável a ocorrência, na mesma família, de duas mutações para doenças cuja probabilidade é baixa (Thompson & Thompson, 1970).

Deste modo, desde que se passa a contar com os aspectos genéticos envolvidos no caso, a hipótese clínica fica bastante abalada. Vê-se, assim, que, à medida que a Medicina passa a contar com o concurso de outra metodologia que não a estritamente médica, no caso a genética, a arte-ciência hipocrática caminha para seu componente Ciência, pela via da dúvida e da contestação. Como pesquisadores, somos, por natureza, profissionais da contestação. Um cientista cujas afirmações não contêm elemento algum de risco assumido é, em última análise, estéril e confina a atenção no trivial (Sonnenreich & Teixeira, 1971).

RESUMO

Após breve introdução sobre a síndrome de Apert, é relatado um caso clínico, sendo destacada a conduta genético-clínica. A discussão revela como os aspectos genéticos envolvidos orientam o raciocínio clínico.

SUMMARY

Apert's syndrome: clinical-genetic discussion and a case report

After a short introduction about the so-called Apert's syndrome, a clinical suggestive case is reported. Discussion shows how a clinic-genetical procedure may help the clinicians.

REFERENCIAS

1. ARMENDARES, S. — On the inheritance of craneostenosis. *J. Hum. Gen.* 18:121, 1970]
2. BECKER, P. E.; LEHMANN, W. & PFANDLER, U. — Síndrome de Apert. *In* BECKER, P. E. — *Genética Humana*. Versão castelhaana, Ediciones Toray, Barcelona, 1966.
3. BLANCK, C. E. — Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactily). Observations on a British series of thirty nine cases. *Ann. Hum. Gen.* 24:151, 1960.
4. BLANCK, C. E. — Apert's syndrome ((a type of acrocephalosyndactily). *Proc. II Int. Congr. Hum. Gen.* (Roma) 3:1368, 1961.
5. DEGENAHRDT, H. — Malformaciones combinadas del craneo y de la cara. *In* BECKER, P. E. — *Genetica Humana*. Versão castelhana, Ediciones Toray, Barcelona, 1966.
6. MCKUSICK, V. A. — Apert's syndrome. *In* MCKUSICK, V. A. — *Mendelian Inheritance In Man*. John Hopkins Press, Baltimore, 1971.
7. NOBREGA, F. J. — Doença de Apert-Crouzon. *Ped. Prat.* (São Paulo) 39: 29, 1968.
8. NORMAN, A. P. — Apert's syndrome. *In* NORMAN, A. P. — *Congenital Abnormalities In Infancy*. Davis Publ., Philadelphia, 1963.
9. RUBIN, A. — Acrocephalosyndactily. *In* RUBIN, A. — *Handbook of Congenital Malformations*. W.B. Saunders Publ., Philadelphia, 1967.
10. SALZANO, F. M. — Genética e Clínica. *In* BEÇAK, W. & FROTA PESSOA, O. — *Introdução à Genética Médica*. Prociencx Edit., São Paulo, 1968.
11. SONNENREICH, C. & TEIXEIRA, C. A. F. — Estudos sobre Histeria (Monografia). IAMSP-HSPE (São Paulo), 1971.
12. SMITH, D. W. — Apert's syndrome. *In* SMITH, D. W. — *Recognible Patterns of Human Malformations*. W.B. Saunders Publ., Philadelphia, 1970.
13. TEMTANY, S. A. — Acrocephalosyndactily. *In* BERGSMA, D. — *Birth Defects: Atlas and Compendium*. Nat. Found. March Dimes, Baltimore, 1973.
14. THOMPSON, J. S. & THOMPSON, M. V. — Genética Médica. Versão brasileira. Atheneu Ed., Guanabara, 1970.