

PERFIL DE HABILIDADES DO DESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS COM HOLOPROSENCEFALIA E HOLOPROSENCEFALIA LIKE

Profile of skills of development in children with Holoprosencephaly and Holoprosencephaly-like

Tatiana Vialogo Cassab ⁽¹⁾, Dionísia Aparecida Cusin Lamônica ⁽²⁾,
Neivo Luiz Zorzetto ⁽³⁾, Célia Maria Giacheti ⁽⁴⁾

RESUMO

Objetivo: investigar e comparar o desempenho nas habilidades relacionadas ao desenvolvimento motor, cognitivo, linguístico, de socialização e autocuidados de indivíduos com holoprosencefalia e com holoprosencefalia-like. **Método:** participaram deste estudo 20 indivíduos com diagnóstico de holoprosencefalia, na faixa etária de 18 a 72 meses, de ambos os sexos, divididos em 2 grupos. O grupo 1 (G1) composto por 12 indivíduos com sinais clínicos do espectro da holoprosencefalia, e o grupo 2 (G2) com holoprosencefalia-like composto por 8 indivíduos com sinais clínicos do espectro da holoprosencefalia-like. A coleta de dados foi realizada por meio da aplicação do Inventário Portage Operacionalizado que avalia as áreas alvos deste estudo. Para a análise estatística utilizou-se análise descritiva da mediana e dos valores mínimos e máximos e foi aplicado o teste estatístico de Mann Whitney ($\leq 0,05\%$ para significância). **Resultados:** os grupos 1 e 2 apresentaram alterações em todas as áreas do desenvolvimento avaliadas. Entretanto, os indivíduos do G1, com holoprosencefalia apresentaram maiores comprometimentos nas habilidades: motora, cognitiva, de linguagem, de socialização e autocuidados, quanto comparados aos indivíduos do G2, com holoprosencefalia-like. **Conclusão:** o desempenho nas áreas motoras, cognitivas, de linguagem, de socialização e autocuidados de indivíduos com holoprosencefalia e holoprosencefalia-like foi aquém do esperado, principalmente naqueles indivíduos com holoprosencefalia, que se justifica pelo maior comprometimento no sistema nervoso central. A natureza destas alterações pode estar associada ao universo de alterações neurológicas e craniofaciais descritas nestes quadros clínicos e também à influência do ambiente social.

DESCRITORES: Cognição; Linguagem; Atividade Motora

⁽¹⁾ Fonoaudióloga; Pós-graduanda, nível doutorado, em Ciências da Reabilitação do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – HRAC da Universidade de São Paulo, Bauru, São Paulo, Brasil.

⁽²⁾ Fonoaudióloga; Professora Associada do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo – FOB/USP, Bauru, São Paulo, Brasil.

⁽³⁾ Biólogo; Professor Titular de Anatomia e Fisiologia dos Órgãos da Audição e da Fala do Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Marília; São Paulo, Brasil.

⁽⁴⁾ Fonoaudióloga; Professora Adjunta de Diagnóstico Fonoaudiológico do Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Estadual Paulista – UNESP – Marília; São Paulo, Brasil.

Conflito de interesses: inexistente

■ INTRODUÇÃO

O termo Holoprosencefalia (HPE) foi proposto¹ para definir o comprometimento dos componentes do prosencéfalo, telencéfalo e diencéfalo¹; caracteriza-se por um defeito da linha média do prosencéfalo embrionário devido à falha do crescimento ou da segmentação da região final do tubo neural anterior. Refere-se, portanto, a um complexo de deformidades hemisféricas causadas por falha no desenvolvimento da vesícula prosencefálica. A HPE é considerada a malformação cerebral mais comum em humanos²⁻⁵.

O fenótipo da holoprosencefalia é bastante variável e pode ser dividido em subtipos conforme a gravidade das malformações⁶. Abrange um espectro contínuo de manifestações envolvendo graves anomalias do cérebro e da face até manifestações brandas com indivíduos aparentemente normais. Inclui malformações associadas ao sistema nervoso central (SNC) e anomalias crâniofaciais como hidrocefalia e microcefalia, alterações do corpo caloso, coloboma da íris, anormalidades hipotalâmicas, trigonocefalia, defeitos do tubo neural, anomalias faciais medianas (ciclopia, etmocefalia, cebocefalia, fissura labial mediana) e anomalias faciais moderadas, como hipotelorismo ou hipertelorismo ocular, hipoplasia da face mediana, fissura labiopalatina, agenesia de pré-maxila, incisivo maxilar central único. Manifestações como convulsões, deficiência intelectual, atraso neuropsicomotor, problemas de deglutição e alterações endócrinas, também são observadas⁷⁻¹².

Há um fenótipo distinto no espectro holoprosencefálico, denominado de holoprosencefalia-*like* – (HPE-*like*)¹³⁻¹⁶, que apresenta como características: hipotelorismo ocular, incisivo central superior único, fissura labiopalatina, hipoplasia da face média e microcefalia¹⁴⁻¹⁷. Trata-se de um grupo geneticamente heterogêneo dependente do tipo de mutação genética¹⁸, com desvios variáveis da normalidade do SNC e com comprometimento mais brando quando comparado com a HPE¹³⁻¹⁶.

Estudos que abordam o desempenho de indivíduos com HPE nas diferentes áreas do desenvolvimento são escassos^{2,19}, mas extremamente relevantes para a compreensão das reais necessidades destes indivíduos, principalmente quanto à busca de estratégias que favoreçam o desenvolvimento e integração social e educacional dos mesmos.

Sabe-se que as alterações estruturais e funcionais do SNC somadas aos aspectos ambientais e sócio adaptativos produzem interferências diversas no desenvolvimento global dos indivíduos com HPE e HPE-*like*, ou seja, as alterações anteriormente referidas produzem reflexos negativos nas habilidades motoras, cognitivas, linguísticas, de socialização e autocuidados.^{2,8,11,13,14,20}

Com base no exposto, o objetivo deste estudo foi investigar e comparar o desempenho das habilidades relacionadas ao desenvolvimento motor, cognição, linguagem, socialização e autocuidados de indivíduos com HPE e com HPE-*like*.

■ MÉTODO

A seleção da casuística foi realizada a partir de levantamento do registro de pacientes com diagnóstico de HPE, no hospital onde este estudo foi realizado, buscando aqueles com diagnóstico de HPE e HPE-*like*.

Participaram deste estudo 20 indivíduos com diagnóstico de HPE, na faixa etária de 18 meses a 72 meses, de ambos os sexos, divididos em 2 grupos:

- **Grupo com HPE (G1):** composto por 12 indivíduos com sinais clínicos do espectro da HPE, 5 do sexo masculino e 7 do feminino, com idades entre 18 meses e 60 meses.
- **Grupo com HPE-*like* (G2):** composto por 8 indivíduos com sinais clínicos do espectro da HPE-*like*, 1 do sexo masculino e 7 do feminino, com idades entre 36 meses e 72 meses.

A Figura 1 apresenta a caracterização da casuística quanto ao sexo e idade em meses.

HPE (G1)			HPE- <i>like</i> (G2)		
N	Sexo	Idade (meses)	N	Sexo	Idade (meses)
01	M	39	01	M	38
02	M	60	02	F	60
03	M	20	03	F	60
04	M	20	04	F	72
05	F	24	05	F	48
06	F	18	06	F	48
07	F	36	07	F	40
08	F	19	08	F	36
09	F	58			
10	F	60			
11	F	24			
12	F	36			

Figura 1 – Caracterização da casuística, segundo o sexo e a idade cronológica em meses

Após a Identificação dos indivíduos foi realizada avaliação por meio da aplicação do Inventário Portage Operacionalizado – (IPO)²¹. Este inventário abrange cinco áreas do desenvolvimento: área motora, de cognição, linguagem, socialização e autocuidados, distribuídas por faixa etária de zero a seis anos e uma sexta área denominada estimulação infantil para a faixa etária correspondente de zero a quatro meses de idade cronológica ou com tal nível de funcionamento.

O IPO²¹ constitui um instrumento útil para nortear as prioridades de treino em crianças com atraso do desenvolvimento. Tal como proposto pelos autores, constitui um método de avaliação informal sobre habilidades específicas do desenvolvimento da criança, fornecida por meio de relato dos pais ou por observação pelo avaliados dos comportamentos alvos. O IPO analisa 580 itens, identificando as habilidades em cada área do desenvolvimento. É subdividido nas diferentes áreas: 1) motora, por 140 itens (e.g. apreensão de objetos, bater palmas, sentar, andar); 2) cognitiva, por 108 itens (e.g. recordar-se de objetos vistos, somar e subtrair); 3) linguagem, por 99 itens (seguir ordens, nomear objetos, pessoas e eventos, fazer perguntas); 4) socialização, por 83 itens (e.g. sorrir, contato visual, brincar) e 5) autocuidado, por 105 itens (comer, escovar dentes, tomar banho). A área de estimulação infantil conta de 45 itens (e.g. choro, controle de tronco, sorriso). A área denominada estimulação infantil é aplicada quando a criança não consegue realizar os comportamentos listados na primeira metade dos itens da faixa etária de zero a um ano, para todas as áreas avaliadas. Assim, por exemplo, caso haja uma criança, mesmo com quatro anos de idade cronológica que não responda às faixas etárias de dois-três anos, um-dois anos e os comportamentos listados na primeira metade dos itens da faixa etária de zero a um ano, aplica-se a área de estimulação infantil²¹.

A aplicação do IPO foi realizada mediante relato do responsável legal pela criança e por observação dos comportamentos alvos. Cada participante teve três sessões de avaliação, cada uma com aproximadamente cinquenta minutos de duração. O protocolo de respostas foi preenchido e os materiais lúdicos e pedagógicos foram organizados de acordo com a exigência do inventário²¹.

A avaliação de cada criança foi iniciada pela observação de itens relativos à sua faixa etária anterior, por exemplo: se a criança tivesse 4 anos

e 3 meses, aplicava-se o protocolo referente à faixa de 3 a 4 anos, para as cinco áreas avaliadas. À medida que o desempenho da criança apresentava-se suficiente, prosseguia-se na faixa etária superior, até quinze erros consecutivos. Caso se iniciasse a avaliação de uma criança, em faixa etária anterior à sua, e fosse constatado desempenho insuficiente retrocedia-se ainda mais a faixa etária. Assim, mesmo a criança tendo quatro anos de idade cronológica, de acordo com o desempenho nas habilidades, era possível verificar quais as habilidades que a criança possuía e a faixa etária da habilidade prevista pelo inventário.

Desta forma, cada criança, de acordo com a expectativa do seu desenvolvimento para a idade cronológica, poderia apresentar desempenho abaixo, na média ou acima do esperado.

Para a análise dos dados obteve-se o número de acertos em cada área avaliada e a respectiva porcentagem de sucesso por meio da regra de três, realizada pela pontuação esperada, na idade cronológica da criança. Este instrumento permite verificar o percentual de respostas adequadas, por exemplo, a criança de seis anos apresenta 20% dos comportamentos previstos para a faixa etária. Isto permite verificar e comparar o percentual de desempenho das crianças de faixas etárias diferentes nas áreas alvos deste instrumento. Cabe ressaltar que, o desempenho esperado para cada sujeito, está na dependência da área avaliada e de cada faixa etária, conforme pode ser verificado no IPO²¹.

O projeto foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição onde o estudo foi realizado, recebendo o protocolo de aprovação número 253/2005. Os responsáveis legais pelos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (*Resolução MS/CNS/CNEP nº 196/96*). Ressalta-se que foram cumpridos os princípios éticos.

Para comparação estatística do desempenho do G1 com o G2 foi aplicado o teste Mann Whitney ($\leq 0,05\%$ para significância).

■ RESULTADOS

Na Tabela 1 são apresentados os escores obtidos para o G1 e G2, considerando o percentual de acertos mínimo e máximo, a mediana e a aplicação do teste estatístico de Mann Whitney, considerando as áreas motora, cognitiva de linguagem, socialização e autocuidados, respectivamente.

Tabela 1 – Valores mínimo, máximo, mediana e valor de p do g1 e g2 para as áreas motoras, linguagem, cognitiva, socialização e autocuidados

	V. min	V max	Mediana	Valor de P
Motora				
G1	0	16,5	7,70	0,000204*
G2	32,2	65,3	58,5	
Linguagem				
G1	0	18,5	10,55	0,000205*
G2	20,5	49,4	41,5	
Cognitiva				
G1	0	16,6	8,00	0,000203*
G2	42,8	62,8	47,5	
Socialização				
G1	5,2	14,2	9,0	0,000202*
G2	42,8	64,7	56,0	
Autocuidados				
G1	0	15,3	4,8	0,000195*
G2	33,3	51,1	49,5	

*estatisticamente significativa

V. min = Valor mínimo

V. max = Valor máximo

■ DISCUSSÃO

Na área motora foi possível verificar que apesar de todos apresentarem alteração do desempenho motor houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos G1 e G2. Na área motora, o G1 apresentou desempenho significativamente inferior ao G2, tanto que o valor máximo obtido por G1 foi menor que o valor mínimo obtido por G2.

No fenótipo de indivíduos com HPE são previstos atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor pela complexidade e intensidade (grau) de comprometimento do SNC. Podem estar afetados os gânglios da base, os núcleos talâmicos e hipotalâmicos, alterações que desencadeiam quadros de quadriplegia espástica, movimentos atetóides ou outras manifestações expressas como incoordenação motora^{2,6}. Por outro lado, nos indivíduos com HPE-*like* o desenvolvimento neuropsicomotor pode seguir etapas de desenvolvimento muito próximas ao esperado para indivíduos com desenvolvimento motor típico^{15,16}.

O atraso no desenvolvimento motor pode fazer com que a criança perca oportunidades concretas de ampliar seu repertório, ocasionando lacunas nas áreas perceptiva, cognitiva, linguística e social, uma vez que a criança adquire conhecimentos por meio da exploração do meio ambiente – pela

manipulação de objetos e repetição de ações, resultando no domínio de seu esquema corporal – e pelas relações sociais estabelecidas em situações vivenciadas²².

Na área de linguagem os indivíduos do G1 apresentaram desempenho significativamente inferior quando comparados ao G2. Verifica-se na tabela 1 que o valor máximo obtido por G1 foi menor que o valor mínimo obtido por G2. Apesar dos participantes de G2 terem apresentado melhores escores quando comparados ao G1, estes também estavam aquém do esperado para a faixa etária, demonstrando a presença de déficits significantes nesta área.

As alterações cerebrais previstas nos casos de HPE^{2-4,6-8,10-14,17-18}, envolvendo deformidades hemisféricas, são causadas por falha no desenvolvimento da vesícula prosencefálica. A atipicidade cerebral é um marcador biológico importante para riscos do desenvolvimento da linguagem, uma vez que a linguagem é uma função cortical superior que tem seu desenvolvimento sustentado, por um lado, por uma estrutura anatomofuncional geneticamente determinada e, por outro, por estímulos dependentes do ambiente.¹⁷

Um estudo¹⁹, realizado com o objetivo de avaliar as habilidades de desenvolvimento de crianças com HPE nas áreas: social, atenção visual, compreensão auditiva e habilidades expressivas, concluiu

que apesar de as crianças apresentarem comprometimentos em todas as áreas avaliadas, a área com maior prejuízo foi a que envolvia habilidades expressivas. Sabe-se que as habilidades expressivas estão relacionadas não somente à produção dos atos motores que compoem o conteúdo linguístico, mas também ao processamento das informações e à capacidade de organizar o pensamento em palavras.

Uma das principais alterações relatadas na HPE refere-se à malformação do corpo caloso^{23,24}. Este fornece conexões neurais bidirecionais entre as áreas corticais homólogas dos hemisférios cerebrais, permitindo a transferência de informações entre os hemisférios, influenciando, portanto, o desenvolvimento da linguagem, das funções psicomotoras e cognitivas.

Na área cognitiva os indivíduos do G1 apresentaram desempenho significativamente inferior quando comparados ao G2. Os indivíduos do G1 apresentaram desempenho muito aquém do esperado, considerando o valor máximo obtido. No G2, os percentuais de acerto apesar de melhores, também foram abaixo do esperado. A cognição pode ser definida como a capacidade de processar informações e relacioná-las. Nesta perspectiva, as alterações anatômicas do SNC, presentes na HPE contribuem para achados na área cognitiva. Estudos^{2,10} relataram que indivíduos com HPE tendem a apresentar deficiência intelectual^{2,10}. Na HPE – *like*, entretanto, não são esperadas alterações tão graves no SNC e, por isso, indivíduos deste tipo de HPE podem apresentar desenvolvimento cerebral e inteligência dentro de parâmetros de normalidade.^{15,16}

Na área de socialização, os indivíduos do G1 apresentaram desempenho significativamente inferior quando comparados ao G2, entretanto este grupo também apresentou desempenho aquém do esperado para a faixa etária. Sabe-se que o ambiente fornece estimulação qualitativa e quantitativa para o desenvolvimento das habilidades humanas, as quais devem acompanhar as expectativas sócio-culturais da sociedade as quais a criança está inserida. Nesta perspectiva, pode-se supor que a influência das alterações cerebrais e craniofaciais, incluídas no complexo malformativo da HPE e associadas às dificuldades encontradas no desempenho linguístico, possam justificar as dificuldades nos processos interativos¹⁷. A literatura refere¹³ que a possibilidade de engajamento social é um índice importante para avaliação das funções executivas básicas. Tal fato também pode explicar estes achados, uma vez que na HPE as alterações previstas são relacionadas aos diversos

dismorfismos estruturais do SNC e da face, o que na HPE-*like* são mais brandas.

Infere-se também que os dismorfismos faciais (mais acentuados na HPE) possam interferir no desenvolvimento da autoimagem e autoestima e nas relações que o indivíduo estabelece no seu ambiente; assim, as marcas faciais, previstas nesta entidade clínica, podem interferir na relação de interlocutores com estes indivíduos, causando preconceitos e/ou atitudes menos favoráveis para processos de interação e socialização.

Na área de autocuidados os indivíduos do G1 obtiveram valores bastante inferiores do esperado, confirmando a dependência familiar para a realização das atividades de vida diária. O mesmo pode ser observado para G2, que mesmo com a diferença estatística significativa, também apresentou escores inferiores para os padrões de desenvolvimento esperados para crianças típicas. De acordo com a literatura²⁰, a cultura brasileira tende ao protecionismo com relação às crianças na realização de tarefas da rotina diária, mas quando a criança apresenta problema de saúde ou doença crônica, este protecionismo tende a ocorrer de maneira mais intensa, pois podem existir, por parte dos familiares, sentimentos de que a criança necessita de maiores cuidados e proteção. Assim, há uma tendência de os familiares auxiliarem a criança mais que o necessário, não permitindo que ela atue com autonomia no seu ambiente, trazendo interferências negativas em seu desenvolvimento global.

Na busca bibliográfica^{2,4-7} sobre estudos com habilidades de desenvolvimento em indivíduos com HPE, observou-se que além de escassos, estes geralmente são realizados com casuísticas pequenas, não proporcionando a possibilidade de generalização dos dados. Esta observação é relevante. Mesmo assim, os achados deste estudo foram compatíveis com os resultados dos poucos estudos^{14,15} sobre esta temática.

Realizar a correlação genótipo-fenótipo em grandes casuísticas poderá contribuir para melhor compreensão da gênese destas alterações e os reflexos na qualidade de vida destes indivíduos. Cabe ressaltar que, neste estudo, não foram realizadas análises considerando as anomalias estruturais do SNC, mas utilizada a classificação^{4,18} dos tipos de HPE e HPE-Like. Esta é uma possibilidade – importante e necessária – a ser realizada em futuros estudos.

Estudos que abordam desenvolvimento de crianças com o espectro da HPE^{11,18,20,23} enfatizam a necessidade do acompanhamento destas crianças,

para que possam adquirir conhecimento, integrar-se nos ambientes sociais e favorecer melhoria da qualidade de vida.

A relevância deste estudo está na indicação de importantes reflexões na direção do reconhecimento da necessidade e importância do acompanhamento terapêutico intensivo para favorecimento de um melhor desenvolvimento de indivíduos com HPE, e conseqüentemente, proporcionar integração social e melhoria da qualidade de vida dos mesmos.

■ CONCLUSÃO

Os indivíduos com HPE apresentaram desempenho inferior nas áreas motora, de linguagem, cognição, socialização e autocuidados, quanto comparados aos indivíduos com HPE – *like*. A natureza destas alterações pode estar associada ao universo de alterações neurológicas e craniofaciais descritas nestes quadros clínicos e também à influência do ambiente social.

ABSTRACT

Purpose: to investigate and compare the performance skills related to motor development, cognition, language, socialization and self-care of subjects with holoprosencephaly, and holoprosencephaly-like.

Method: the study included 20 subjects diagnosed with holoprosencephaly, aged 18 up to 72 months old of both genders, divided in 2 groups. Group 1 (G1) consisting of 12 subjects with clinical signs of the spectrum of holoprosencephaly and group 2 (G2) with holoprosencephaly-like composed of 8 subjects with clinical signs of the spectrum of holoprosencephaly-like. Data collection was performed, applying Operating Portage Inventory which assesses the areas targeted in this study. For statistical analysis, descriptive analysis of the median and the minimum and maximum test was applied to the Mann Whitney ($\leq 0.05\%$ for significance). **Results:** groups 1 and 2 showed changes in all assessed areas of development. However, subjects of G1 with holoprosencephaly showed greater impairments in motor skills, cognitive, language, socialization and self-care, as compared with subjects of G2, with holoprosencephaly-like. **Conclusion:** the profile of motor skills, cognitive, language, socialization and self-care of subjects with holoprosencephaly, and holoprosencephaly-like, according to age groups was above the expected, especially for subjects with holoprosencephaly, which is justified by greater involvement in the nervous system central. The nature of these changes may be related to the universe of neurological and craniofacial described in these clinical pictures and also the influence of social environment.

KEYWORDS: Cognition; Language; Motor Activity

■ REFERÊNCIAS

1. DeMeyer W, Zeman W. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, eletroencephalographic and nosologic considerations. *Confin Neurol.* 1963; 23:1-36.
2. Hahn JS, Barkovich AJ, Stashinko EE, Kinsman SL, Delgado MR, Clegg, NJ. Factor analysis of neuroanatomical and clinical characteristics of holoprosencephaly. *Brain Dev.* 2006; 28(7):413-9.
3. Raam MS, Solomon BD, Shalev SA, Muenke M. Holoprosencephaly and craniosynostosis: a report of two siblings and review of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010; 154C(1):176–82.
4. Cohen Junior MM. Holoprosencephaly: clinical, anatomic and molecular dimensions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006; 76(9):658-73.
5. Bertolacini CDP. Análise mutacional do gene sonic hedgehog (shh) em pacientes com anomalias craniofaciais. [dissertação]. Botucatu (SP): Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista; 2008.
- 6-Orioli IM, Castilla EE. Clinical epidemiologic of holoprosencephaly in South America. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(24): 3088-99.
7. Rosenfeld JA, Ballif BC, Martin DM, Aylsworth AS, Bejjani BA, Torchia BS, et al. Clinical characterization of individuals with deletions of genes in holoprosencephaly pathways by aCGH refines the phenotypic spectrum of HPE. *Hum Genet.* 2010; 127(4): 421–40.
8. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:8.
9. Krauss RS. Holoprosencephaly: new models, new insights. *Expert Rev Mol Med [serial on the internet].*

- 2007 Sept [cited 2010 oct 10]; 9(26): [about 17 p.]. Available from: <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?aid=1340896>
10. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuropathologic research strategies in holoprosencephaly. *J Child Neurol.* 2001; 16(12): 918-31.
 11. Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Reumbouskos G. Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn.* 2009; 29(4): 340-54.
 12. Lim AS, Lim TH, Kee, SK, Chia P, Raman S, Eu, EL, et al. Holoprosencephaly: an antenally-diagnosed case series and subject review. *Ann Acad Med Singapore.* 2008; 37(7): 594-7.
 13. Roessler E, Du YZ, Mullor JL, Casas E, Allen WP, Gillissen-Kaesbach G, et al. Loss-of-function mutations in the human *GLI2* gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100(23): 13424-9.
 14. Cassab TV, Antoneli MZ, Giacheti CM, Arilho-Ribeiro L, Zorzetto NL, Richieri-Costa A. Holoprosencefalia-like com mutação no gene *Shh*: relato de um caso. *Pró-fono.* 2008; 20(Suppl): 39-41.
 15. Richieri-Costa A, Ribeiro LA. Holoprosencephaly-like phenotype: clinical and genetics perspectives. *Am J Med Genet A.* 2006; 140(23): 2587-93.
 16. Ribeiro LA, Murray JC, Richieri-Costa A. *PTCH* mutations in four brazilian patients with holoprosencephaly and in one with holoprosencephaly-like features and normal MRI. *Am J Med Genet A.* 2006; 140(23): 2584-6.
 17. Roesler CP, Paterson SJ, Flax J, Hahan JS, Kovar C, Stashinko EE, et al. Links between abnormal brain structure and cognition in holoprosencephaly. *Pediatr Neurol.* 2006; 35(6): 387-94.
 18. Ribeiro LA, Queizi RG, Nascimento A, Bertolacini CP, Richieri-Costa A. Holoprosencephaly and holoprosencephaly-like phenotype and *GAS1* DNA sequence changes: report of four brazilian patients. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(7): 1688-94.
 19. Leevers HJ, Roesler CP, Flax J, Benasich AA. The Carter neurocognitive assessment for children with severely compromised language and motor skills. *J. Child Psychol Psychiatry.* 2005; 46(3): 287-303.
 20. Mancini MC, Alves ACM, Schaper C, Figueiredo EM, Sampaio RF, Coelho ZA, et al. Gravidade da paralisia cerebral e desempenho funcional. *Rev Bras Fisioter.* 2004; 8(3): 253-60.
 21. Williams LCA, Aiello ALR. O inventário Portage operacionalizado: intervenção com famílias. São Paulo: Memnon; 2001.
 22. Lamônica DAC, Ferraz PMDP. Leucomalácia periventricular e diplegia espástica: implicações nas habilidades psicolingüísticas. *Pró-Fono.* 2007; 19(4): 357-62.
 23. Fryer SL, Frank LR, Spadoni AD, Theilmann RJ, Nagel BJ, Schweinsburg AD, et al. Microstructural integrity of the corpus callosum linked with neuropsychological performance in adolescents. *Brain Cogn.* 2008; 67(2): 225-33.
 24. Castaño J. Bases neurobiológicas del lenguaje y sus alteraciones. *Rev Neurol.* 2003; 36(8): 781-5.

<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462011005000109>

RECEBIDO EM: 04/11/2010

ACEITO EM: 26/04/2011

Endereço para correspondência:
 Célia Maria Giacheti
 Departamento de Fonoaudiologia
 Av. Hygino Muzzi Filho, 737
 Marília – SP
 CEP: 17525-900
 E-mail: giacheti@marilia.unesp.br