

## CRANIOSTENOSE EM GÊMEOS: ESTUDO GENÉTICO

WALTER CARLOS PEREIRA \*  
NÉLIO GARCIA DE BARROS \*\*  
GILBERTO MACHADO DE ALMEIDA \*  
PEDRO HENRIQUE SALDANHA \*\*\*

A etiologia da craniostenose permanece obscura até o presente. Virchow (cit. por Ingraham e Matson<sup>8</sup>), em 1851, sugeriu que ela seria causada por meningites ou osteomielites; desde então a craniostenose tem sido atribuída a sífilis, riquetzioses, traumatismos pré-natais ou durante o parto, disfunções endócrinas e infecções intra-uterinas<sup>5, 7, 8</sup>. Nenhuma dessas etiologias foi, contudo, suficientemente comprovada. Estudos reiterados dos ossos envolvidos nunca demonstraram anormalidades significativas, quer macro, quer microscópicamente<sup>7, 8</sup>. Reilly<sup>9</sup> admite que alguns casos de craniostenose possam estar relacionados com o raquitismo. Alguns autores atribuem a obliteração precoce das suturas do crânio a defeito fundamental do plasma germinativo<sup>6, 7, 8</sup>.

A transmissão hereditária é indiscutível em certas formas de craniostenose, tais como a *disostose craniofacial* (moléstia de Crouzon) e a *acrocefalossindactilia* (síndrome de Apert)<sup>1</sup>. Nestas afecções geralmente há vários indivíduos afetados na mesma família, há grande predominância de acometimento de crianças do sexo masculino e associação freqüente com outras anomalias do desenvolvimento embrionário. Esse conjunto de deformidades, provocadas por inibição ou retardo do desenvolvimento do embrião, parece ser transmitido hereditariamente por gens autossômicos dominantes<sup>4, 10</sup>. No entanto, têm sido descritos casos esporádicos da síndrome de Apert, atribuídos a fenômeno de neomutação por Blank (cit. por Degehard<sup>4</sup>).

Em relação à obliteração precoce da sutura coronária ("oxicefalia") e da sutura sagital ("escafocefalia") não há estudos minuciosos que demonstrem claramente o fator hereditário causal. Esses tipos de craniostenose apresentam-se, em geral, desacompanhados de malformações de outros órgãos. A oxicefalia quase sempre ocorre de maneira esporádica, sendo raros os casos familiares relatados<sup>4, 10</sup>. A escafocefalia, em alguns casos, apresenta transmissão hereditária do tipo dominante irregular<sup>4</sup>. Contudo, a maioria dos trabalhos a este respeito carece de dados genealógicos pormenorizados ou se baseia em número reduzido de casos<sup>2, 3</sup>.

---

Dos Departamentos de Neurologia e de Genética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: \* Neurocirurgião; \*\* Neurorradiologista; \*\*\* Professor de Genética.

O problema etiológico da craniostenose tem sido encarado de maneira secundária pela maioria dos autores que se dedicaram ao estudo dessa afecção. Por êsse motivo, julgamos útil o relato que ora fazemos da ocorrência de duas formas clínicas diversas de craniostenose, em gêmeos de sexo diferente, com a respectiva análise genética.

#### OBSERVAÇÕES

I. F. C., sexo feminino (registro 458.571) e E. F. C., sexo masculino (registro 458.570), gêmeos com 9 anos de idade, de côr branca. Foram encaminhados ao ambulatório da Clínica Neurológica por apresentarem deformidade craniana e deficiência mental, notada principalmente após iniciarem as atividades escolares. *Antecedentes* — Os pais são primos em segundo grau. A mãe, por ocasião do parto, tinha 20 anos de idade e o pai, 24. A gestação foi aparentemente normal, não havendo referência a moléstias infecciosas, traumatismos, uso de drogas ou radioterapia. O parto ocorreu prematuramente, por volta do oitavo mês de gravidez, sendo necessário o uso de fórceps em virtude de provável inércia uterina. Ambas as crianças nasceram com sinais de hipoxia; após serem submetidas a manobras de reanimação foram mantidas em incubadora durante um mês. O desenvolvimento psicomotor foi retardado nos dois pacientes: sentaram sem apoio por volta de um ano; mantiveram-se em pé aos dois anos; começaram a falar as primeiras palavras aos três anos e somente desenvolveram razoavelmente a linguagem aos quatro anos de idade. Sempre se mostraram crianças extremamente irritáveis e irrequietas. Frequentam escola há mais de dois anos e apenas aprendem e escrever as vogais. *Exame clínico-neurológico* — Ambas as crianças apresentam estado geral satisfatório, estando o desenvolvimento somático ligeiramente atrasado em relação à idade cronológica. O exame dos diferentes aparelhos e sistemas nada revela digno de destaque, a não ser no que se refere ao segmento cefálico. O exame neurológico, nos dois pacientes, também se mostra dentro dos limites da normalidade.

*Exame do segmento cefálico* — *Caso I. F. C.*: crânio achatado no sentido anteroposterior, com diâmetro vertical aumentado; perímetro craniano 43,5 cm; distância anteroposterior 26 cm; distância biauricular 27,5 cm; discreto exoftalmo bilateral simétrico; som levemente timpânico à percussão do crânio. *Caso E. F. C.*: crânio alongado anteroposteriormente e bastante estreito; região frontal ampla e projetada para frente; perímetro craniano 51,5 cm; distância anteroposterior 36 cm; distância biauricular 31 cm; assimetria facial discreta, com predomínio da hemiface esquerda sobre a direita; som de "pote rachado" à percussão do crânio.

*Exames complementares* — *Caso I. F. C.* — *Craniogramas*: aumento acentuado das impressões digitiformes; obliteração das suturas coronária e porção anterior da sagital (fig. 1A). *Electrencefalograma* normal. *Testes psicológicos* (*Goodenough e Terman-Merril*): QI 60. *Caso E. F. C.* — *Craniogramas*: aumento das impressões digitiformes e obliteração da sutura sagital (fig. 1B). *Electrencefalograma* normal. *Testes psicológicos* (*Goodenough e Terman-Merril*): QI 62.

*Análise genética* — O exame cariotípico de um dos gêmeos (E. F. C.) indica que a craniostenose é independente de aberrações cromossômicas. A análise cromossômica foi feita mediante cultura temporária de leucócitos, segundo técnica modificada de Moorhead. Examinaram-se onze metáfases, todas exibindo 46 cromossomos, incluindo 5 pares do grupo G e 15 pares do grupo C, como seria de se

esperar em se tratando de indivíduo do sexo masculino. A figura 2 mostra o aspecto metafásico de uma das células examinadas, assim como o pareamento dos cromossomos classificados de acordo com a nomenclatura de Denver. O cariótipo deste indivíduo evidencia número e configuração normais dos cromossomos. Este resultado está de acordo com o padrão de herança sugerido pela análise genealógica (fig. 3). Os pacientes são filhos de pais consanguíneos, são gêmeos dizigóticos (sexos diferentes) e foram os únicos afetados em toda a genealogia. Estes fatos indicam que a craniostenose é determinada por gens recessivos raros de natureza autossômica e afastam a possibilidade de fenocópias ou interferências de fatores ambientais.

*Evolução* — Ambos os doentes foram tratados cirurgicamente. A paciente I. F. C. foi operada em 6-9-1966, sendo verificadas, durante o ato cirúrgico, obliteração total da sutura coronária e quase total da sutura sagital, que se encontrava aberta apenas na sua porção mais posterior. Foram efetuadas craniectomias lineares bilaterais paralelas às referidas suturas. O paciente E. F. C. foi operado em 31-5-1966, sendo encontrada obliteração exclusiva da sutura sagital em toda sua extensão. Visando a finalidades estéticas, além de duas craniectomias lineares paralelas à sutura obliterada, foram realizadas craniotomias osteoplásticas nas regiões temporais para possibilitar o aumento do diâmetro transversal do crânio.

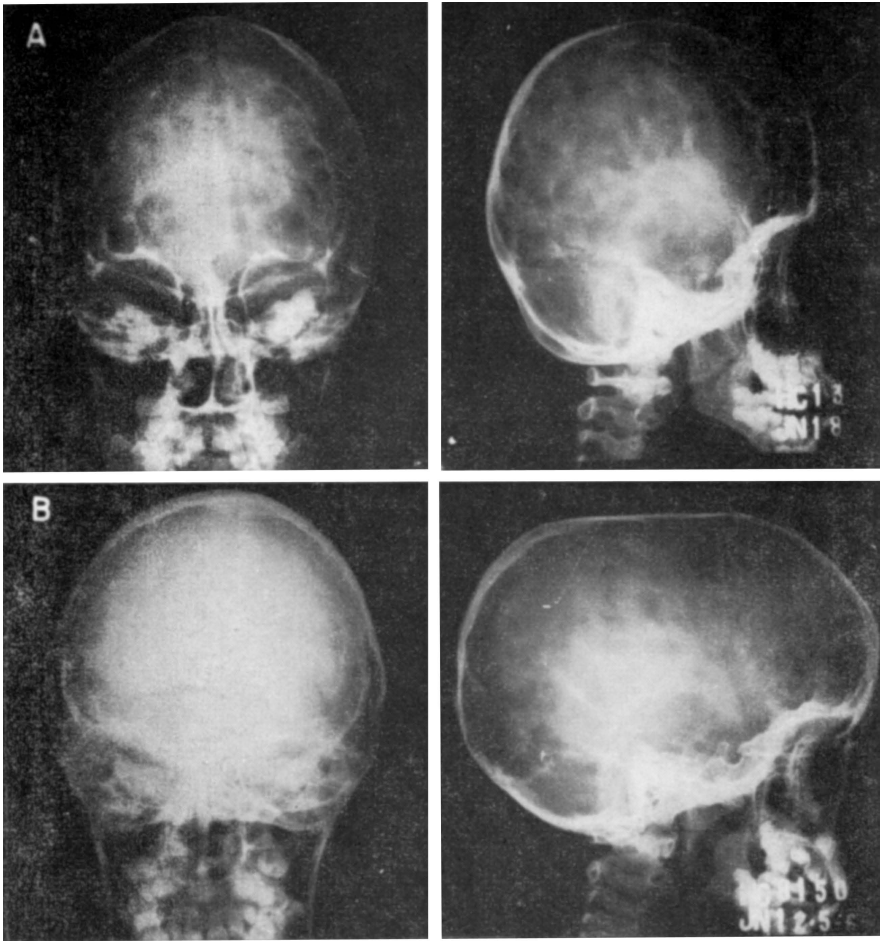
Nenhuma complicação foi registrada em consequência do ato cirúrgico. Após a alta hospitalar os pacientes continuaram a ser observados no ambulatório até março de 1967, quando a família mudou-se para outra cidade, nunca mais voltando para consulta. Até aquela ocasião não foi observada modificação apreciável no comportamento dos pacientes, assim como também não houve variação nas dimensões cranianas dos mesmos. Infelizmente, não foi possível realizar novos testes para avaliar a evolução pós-operatória do psiquismo dos doentes.

#### COMENTÁRIOS

Os fatores hereditários determinantes da obliteração precoce da sutura sagital e da sutura coronária não estão ainda bem estudados, havendo poucos relatos na literatura sobre o assunto. Embora, no caso da escafocefalia, sejam conhecidas famílias com vários indivíduos afetados<sup>2, 6, 10</sup>, são também registrados com frequência casos esporádicos dessa anomalia<sup>4, 10</sup>. Degenhardt<sup>4</sup> sugere que a transmissão hereditária da escafocefalia seja do tipo dominante irregular. Por outro lado, a oxicefalia aparece quase sempre de maneira esporádica, sugerindo transmissão por gens recessivos. A concomitância de casos de escafocefalia e oxicefalia na mesma família é excepcionalmente descrita<sup>3</sup>.

O casal de gêmeos, que tivemos o ensêjo de estudar, exibia clinicamente formas diferentes de craniostenose. A menina (I. F. C.) apresentava crânio alto e achatado no sentido anteroposterior e o menino (E. F. C.), crânio estreito no sentido transversal e alongado anteroposteriormente. Quanto a este aspecto nossa observação parece ser original, porquanto não encontramos referência alguma a caso semelhante. O exame radiológico revelou, em ambos, obliteração da sutura sagital, se bem que parcial na menina; a sutura coronária apresentava-se obliterada exclusivamente nesta (fig. 1 A e B).

É óbvio que a análise genética da craniostenose só poderá ser considerada definitiva quando se basear no estudo de muitas famílias com indivi-



*Fig. 1 — Craniogramas. Em A (caso I.F.C.), observa-se acentuado aumento das impressões digitiformes, assim como obliteração total da sutura coronária e parcial da sutura sagital. Em B (caso E.F.C.), nota-se acentuação das impressões digitiformes e obliteração da sutura sagital.*

duos afetados. Não obstante, o exame genealógico de nossos pacientes oferece feições características sobre a etiologia genética dessa afecção. Os gêmeos estudados são filhos de pais consangüíneos, sendo os únicos afetados em toda a genealogia. A consangüinidade é representada por primos em segundo grau com coeficiente de consangüinidade (probabilidade de homozigose entre os filhos) correspondente a  $1/32$ . O estudo da segregação de filhos normais e anômalos na família está prejudicado pelo tamanho reduzido da prole, pois somente existe mais um filho com 6 anos de idade, que é normal. Todavia as demais características da genealogia sugerem que os pacientes com craniostenose são homozigotos para gens recessivos raros. A ocorrência de anômalos de ambos os sexos indica que esses gens são de natureza autossô-

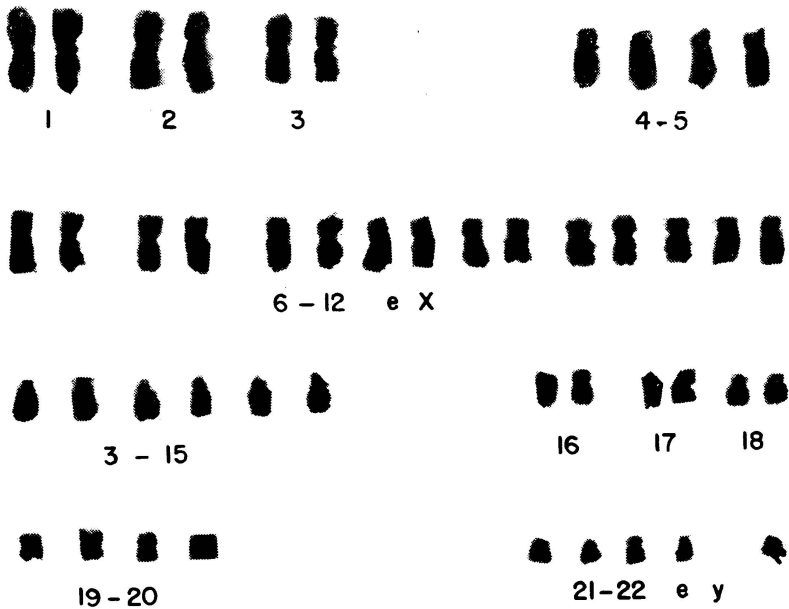
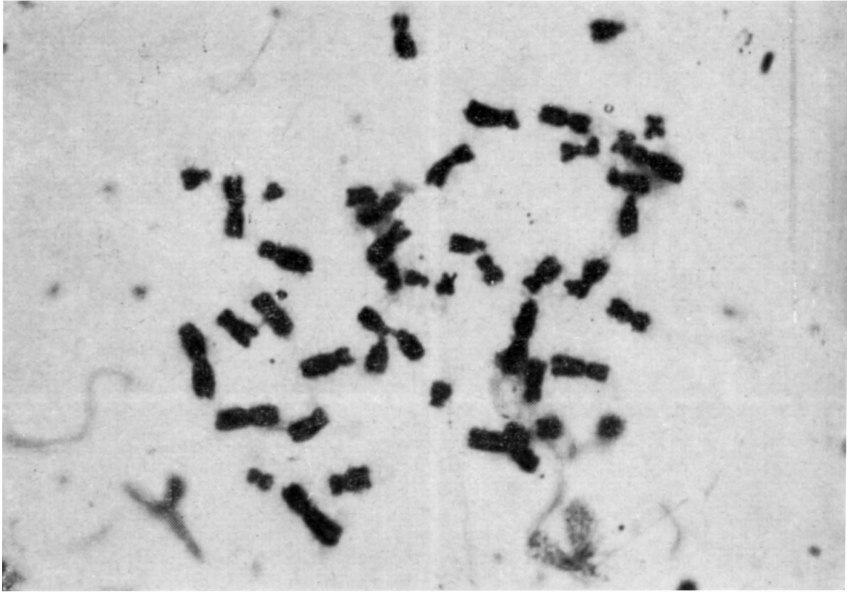


Fig. 2 — Caso E. F. C. Aspecto metafásico de uma das células examinadas e pareamento dos cromossomos classificados segundo a nomenclatura de Denver. O número e a configuração dos cromossomos são normais.

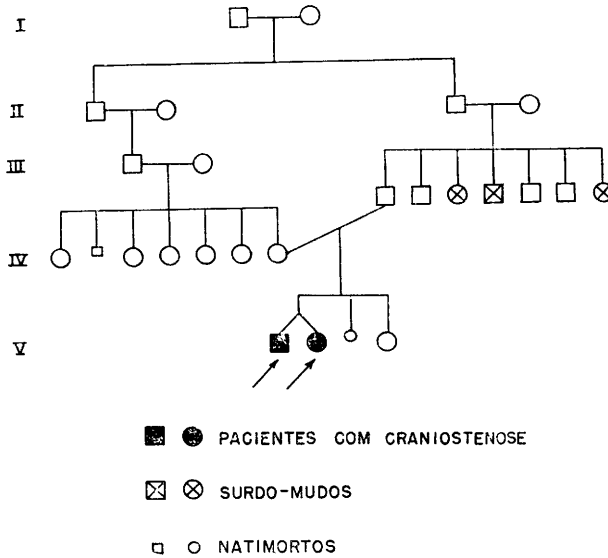


Fig. 3 — Carta genealógica de nossos doentes, notando-se serem eles os únicos afetados com a craniostenose em toda a genealogia

mica. Na realidade os pacientes são gêmeos dizigóticos (sexo diferente), o que afasta a possibilidade de que a craniostenose seja por mutação dominante, fenocópias ou influência de fatores ambientais. Por outro lado, o exame cariotípico de um dos gêmeos (E. F. C.) não revelou aberrações cromossômicas, confirmando, portanto, um mecanismo gênico na determinação hereditária da craniostenose.

Embora o número de casos estudados seja muito pequeno, e insuficiente portanto para conclusões definitivas, nossos achados indicam que a obliteração precoce da sutura coronária e da sutura sagital são transmitidas hereditariamente por gens recessivos raros de natureza autossômica. Além disso, mostram não haver especificidade quanto a determinação da sutura comprometida, pois, em nossos pacientes, a obliteração afetava de maneira diversa a sutura sagital, enquanto que a sutura coronária estava obliterada apenas na menina.

#### RESUMO

É relatada a ocorrência de formas clínicas diversas de craniostenose em gêmeos de sexo diferente. A menina apresentava obliteração completa da sutura coronária e dos dois terços anteriores da sutura sagital; no menino a sutura sagital era a única afetada. O estudo genético mostrou que a craniostenose independe de aberrações cromossômicas, indicando ser transmitida por gens recessivos raros de natureza autossômica.

## SUMMARY

*Cranioostenosis in twins: a genetic study.*

The occurrence of two clinical forms of cranioostenosis in twins of different sex born to consanguineous parents is reported. The girl showed total fusion of the coronary suture; in the boy sagittal suture was the only one involved. The genetic study showed that the cranioostenosis was not associated with chromosomal anomalies and was related to rare autosomic recessive gens.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, G. M. & BARROS, N. G. — Cranioostenose: tratamento cirúrgico. Considerações a respeito de 25 casos. Arq. Neuropsiquiat. (São Paulo) 23: 231-252, 1965.
2. BELL, H. S.; CLARE, F. B. & WENTWORTH, A. F. — Familial scaphocephaly. J. Neurosurg. 18:239-241, 1961
3. BOFFANO, M. — Contributo casuistico allo studio della craniosinostosi precoce. Ann. Radiol. diagn. (Bologna) 35:30-55, 1962.
4. DEGENHARDT, K. H. — Malformaciones de la Cabeza y Columna Vertebral. In Becker, P. E.: Genética Humana, tradução espanhola. Toray, Barcelona, 1966, vol. II, pp. 507-614.
5. FAIRMAN, D. & HORRAX, G. — Classification of cranioostenosis. J. Neurosurg. 6:307-313, 1949.
6. FORD, F. R. — Prenatal Diseases and Developmental Defects of the Nervous System. In Ford, F. R.: Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence. Charles Thomas, Springfield, 1960, pp. 158-302.
7. INGRAHAM, F. D.; ALEXANDER, J. F. & MATSON, D. D. — Clinical studies in craniosynostosis. Analysis of fifty cases and description of method of surgical treatment. Surgery 24:518-541, 1948.
8. INGRAHAM, F. D. & MATSON, D. D. — Cranioostenosis. In Ingraham, F. D. & Matson, D. D.: Neurosurgery of Infancy and Childhood. Charles Thomas, Springfield, 1954, pp. 83-104.
9. REILLY, B. J. — Craniosynostosis in the rachitic spectrum. J. Pediat. 64:396-405, 1964.
10. SALDANHA, P. H. — Genética e Epidemiologia. In Farina, R.: Plástica de Nariz: Rinoplastias e Rinoneoplastias. Tipografia "O Calvário", São Paulo, 1966, pp. 51-104.